

AUS DER ABTEILUNG FÜR KREBSFORSCHUNG AN DER I. MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU BERLIN.

DIE CHEMISCHEN VORGÄNGE BEI DER KREBSKRANKHEIT.

VON

Professor Dr. FERDINAND BLUMENTHAL.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1906.

Inhaltsangabe.

Einleitung. Wesen der Krebsgeschwulst.

Bis vor wenigen Jahren betrachteten pathologische Anatomen die Krebsforschung als ihre ausschliessliche Domäne. Der histologische Bau der Krebsgeschwülste, der Vorgang der Metastasenbildung wurde von ihnen in fruchtbringender Weise erforscht und je mehr sie selbst Biologen waren, umsomehr wurde auch von ihnen ausserhalb der rein histologischen Seite die Krebsfrage in Angriff genommen. Aber es war auch hier wieder vorwiegend der Bau der Geschwülste, die Entwickelung der Krebszellen in den Geweben, welche diese Forschungen beherrschten. Trotzdem haben wir die Empfindung, als ob wir noch am Anfang der Kenntnis vom Wesen des Krebses stehen. Jede gutartige Geschwulst kann beliebig lange ohne eine Gefahr für das Leben des Patienten bestehen, es sei denn, dass sie durch rein mechanische Einwirkung lebenswichtige Organe in ihren Funktionen stört, dass sie grössere Gefässe komprimiert etc. Aber wir brauchen ja nur bei den gutartigen Geschwülsten dieselben zu entfernen, so ist die Lebensgefahr beseitigt, und selbst wenn sie rezidivieren, ist, sobald das Messer des Chirurgen seine Schuldigkeit getan hat, das Übel immer wieder zu entfernen. Ganz anders ist es bei der Krebsgeschwulst. Auch diese kann als mechanisches Hindernis lebensgefährlich werden, wenn sie den Darm oder Magen undurchgänglich macht, wenn sie den Oesophagus abschliesst oder die Bronchien, aber sie hat nicht bloss diese mechanisch schädigende Eigenschaft, sondern sie stört die Funktion des gesamten Organs, und obwohl sie herausgeschnitten wird, kann sie an irgend einer anderen Stelle des Organismus plötzlich sich entwickeln, d. h. Metastasen bilden. Ein Brustkrebs mag an Ort und Stelle ziemlich gleichgiltig sein, solange er abgeschlossen ist; aber sobald sich eine Metastase in der Leber, im Magen entwickelt, ist der Patient verloren.

Die Bösartigkeit der Krebsgeschwülste besteht also einerseits darin, dass sie Metastasen bilden, aber nicht nur darin allein; denn die Geschwülste haben eine Neigung zu geschwürigem Zerfall, und in diese Geschwüre wandern Bakterien ein, und es kommt zu einer Infektion und Intoxikation. Über den Grund für diese Bösartigkeit, für die Metastasenbildung der Krebsgeschwülste im Gegensatz zu anderen Geschwülsten, über ihre Neigung zum geschwürigen Zerfall, sagen uns die Histologen nichts, und keine histologische Theorie vermag uns hierüber einen Aufschluss zu geben. Die Krebszelle, welche morphologisch der gewöhnlichen Epithelzelle gleicht, unterscheidet sich aber von ihr sehr wesentlich durch die eben erwähnten biologischen Eigenschaften. Aber die Ursache dieser biologischen Eigenschaften der zur Krebszelle gewordenen Epithelzelle festzustellen, das ist eine Aufgabe, an der das Mikroskop bisher gescheitert ist. Nicht soll geleugnet werden, dass die Krebszelle abstammt von einer Epithelzelle, aber von einer Identität kann keine Rede mehr sein. Eine Zelle des Magens beispielsweise kann Salzsäure sezernieren, nicht aber vermag dies die Krebszelle im Magen.

Wenn auch die pathologischen Anatomen den Krebs als ein bösartiges Epitheliom bezeichnen [Orth] (1), so kann doch die Epithelzelle eines gutartigen Advertisements, wenn es von seiner Umgebung losgelöst ist, ebenso aussehen wie die Epithelzelle eines bösartigen, z. B. bei malignen destruierenden Adenomen. Trotzdem wächst die Epithelzelle des gutartigen Epithelioms nur in loco, sie macht keine Metastasen, sie dringt nicht in das Gewebe hinein, und das Gewebe zerfällt nicht ulcerativ. Während nun die Zellen des gutartigen Epithelioms einfach weiter wuchern, d. h. sich vermehren, d. h. homöotop sind, ist die Krebszelle heterotop, d. h. sie wuchert in das benachbarte Gewebe hinein (Orth). Dabei findet eine eigentliche Zerstörung des Nachbargewebes nicht immer statt, wenigstens nicht im Anfang, sondern nur eine Verdrängung desselben. Allmählich aber kommt es zu all den Zeichen der Malignität. Die Homöotopie der Epithelgeschwülste beweist ihre Gutartigkeit, die Heterotopie ihre Bösartigkeit. Das sind Eigenschaften, für die anatomische oder chemische Gründe aber erst noch aufzufinden sind, und darüber sagt uns die anatomische Struktur nichts, und es bleibt immer die Frage bestehen: Wie wird aus einer gutartigen Epithelzelle eine bösartige? von Hansemann sagt durch Anaplasie. Worin aber besteht die Anaplasie?

Mannigfache Theorien haben das Krebsproblem zu lösen gesucht. Eine der ältesten ist die von Tiersch vertretene Ansicht, nach der es sich bei der Entstehung der Krebsgeschwulst um einen degenerativen Prozess handelt. Aber diese Erklärung bietet uns nichts anderes als ein neues Wort für das alte, denn wir müssen uns fragen: worin besteht die Degeneration der Krebszelle, da ja histologisch ein solcher degenerativer Prozess

nicht wahrnehmbar ist? Auch hat die Krebszelle garnicht die Eigenschaften einer degenerierten Zelle. Sie zeigt im Gegenteil eine vermehrte Wachstumsfähigkeit. Sie hat ganz andere Funktionen als die ursprüngliche Epithelzelle. Sie vermag zwar das Gute, das die Epithelzelle früher für den Organismus geleistet hat, nicht zu leisten, z. B. Verdauungssekret zu sezernieren, aber sie hat dafür alle möglichen üblen Fähigkeiten eingetauscht. Und wenn Tiersch meint, dass es sich um die durch das Alter degenerierten Zellen des Organismus handelt, so ist dem entgegenzuhalten, dass ja doch sehr häufig der Krebs bei verhältnismäfsig jugendlichen Individuen auftritt, der Nierenkrebs, der Brustkrebs u. s. w. Schliesslich ist der Ausdruck Degeneration ja nur eine Bezeichnung für den Vorgang, dass aus einer Epithelzelle eine Krebszelle geworden, nichts aber wird dadurch über das Wesen der Degeneration ausgesagt. In neuerer Zeit ist die alte Theorie von Cohnheim wieder aufgenommen worden. Cohnheim nimmt an, dass die embryonalen Zellen im Laufe der fötalen Entwicklung irgendwo liegen bleiben können. Sie bewahren ihren jugendlichen Charakter und gelangen später zur Wucherung. Man hätte es also nach der Cohnheimschen Theorie gerade mit dem Gegenteil von einer Degeneration zu tun. Denn diese embryonalen Zellen sind doch die jugendlichen; sie bewahren ihre jugendlichen Eigenschaften Jahrzehnte lang, bis sie plötzlich dieselben entfalten können und unbegrenzt zu wuchern anfangen. In neuerer Zeit ist es besonders Freund (2), der dieser Auffassung das Wort redet. Aber wie kommt es, fragt mit Recht Czerny (3), dass diese Vernichter des menschlichen Lebens nichts anderes sein sollen als abgesprengte Abkömmlinge des Ektoderms, die durch irgend einen Anstoss wieder in ihre Jugendsünden verfallen und unbegrenzt wuchern? Woher dieses unbegrenzte Wachstum, das sie doch früher gar nicht besassen? Die Achillesferse der embryonalen Theorie wird von Freund selbst entblösst, wenn er sagt, dass jeder einmal den Krebs bekommen würde, wenn er es nur erlebte. Aber wir wissen, dass viele in höchstem Alter sterben, ohne eine Spur von krebsiger Erkrankung zu zeigen. Im übrigen kennen wir Geschwülste mit nachträglich wachsenden Zellen aus dem embryonalen Leben. Wir wissen, dass derartige Zellen andere ektodermale Gebilde wie Krebs zustandebringen können, und doch sind diese Gebilde nicht maligner Natur.

Die Übertragung embryonaler Gewebe auf erwachsene Tiere hat stets nur ein verhältnismäfsig geringes Wachstum solcher und zwar immer embryonaler Zellen, niemals aber Krebs erzeugt. [Birch-Hirschfeld, Garten, Lubarsch] (6). Auch die von Ribbert (4) geäusserte Anschauung von dem Zustandekommen der Krebsgeschwülste geht von der Voraussetzung aus, dass die Krebszelle eine embryonale Epithelzelle ist. Für ihn ist es das Bindegewebe, das die Fähigkeit verliert, die Zellen im

Zusammenhang zu halten. Ribbert meint also, die Epithelzellen geraten dadurch ins Wachstum, dass sie aus dem normalen Gewebsverbande gerissen werden. Jede Zelle sei in ihrem Wachstum gehemmt durch den Gewebsverband. Wird diese Hemmung aufgehoben, d. h. wird der normale Verband der Gewebszellen eines Organs durch irgend eine Ursache getrennt, so beginnen derartige losgelöste Zellen zu wachsen. Wäre das hemmende Bindegewebe nicht, so könnte in jedem Organ ein Karzinom entstehen. Ribbert hält in der Hauptsache die Krebszellen den normalen Epithelzellen für gleichwertig. von Hansemann (5) lässt die Epithelzellen erst eine Umwandlung erfahren, ehe sie zur Krebszelle werden. Er spricht von einer Anaplasie der Epithelzelle. Die Krebszelle soll zwar von der Epithelzelle herstammen, diese muss jedoch eine Veränderung durchmachen, um zur bösartigen Krebszelle zu werden. Was hier mitwirkt, worin die Veränderung besteht, darüber ist nichts bekannt. Für die Anhänger der parasitären Theorie ist diese Umwandlung der Epithelzelle in eine Krebszelle durch den Parasiten bedingt, für die pathologischen Anatomen, welche die parasitäre Theorie in ihrer grossen Mehrheit verwerfen, spielt das Trauma diese ätiologische Rolle. Bei Ribbert ist dieses das Moment des Anstosses zur Lösung aus dem Zellenverband. Bei Cohnheim ist das Trauma der Reiz, der die embryonalen Zellen zur Wucherung bringt. Aber auch die Anhänger der parasitären Theorie wollen des Traumas nicht entraten. Für sie ist das Trauma ein Moment, das den Widerstand der Gewebe gegen das Eindringen des Parasiten in die Zellen schwächt. Gegen die parasitäre Auffassung wird geltend gemacht, dass es bisher noch nicht gelungen ist, einen Parasiten zu finden. Aber dieser Einwand ist doch kein prinzipieller. Wir kennen ja doch eine Reihe anderer Infektionskrankheiten, z. B. Scharlach und Masern, bei denen der Parasit nicht entdeckt ist, und wenn hiergegen betont wird, dass schon die Nähe des Scharlach- oder Masernkranken ansteckend wirkt, während beim Krebskranken Fälle von direkter Ansteckung nicht erwiesen seien, so geht doch nur daraus hervor, dass der Krebs, wenn er sich als eine parasitäre Krankheit erweisen sollte, zu denjenigen Infektionskrankheiten gehört, bei denen die Ansteckungsmöglichkeit eine geringe ist. Es ist hier nicht der Ort, in die Diskussion aller Theorien einzutreten; ich möchte nur diejenigen gestreift haben, welche heute eine mehr oder weniger grosse Wahrscheinlichkeit für sich haben, nämlich die Ribbertsche Theorie, die Anaplasietheorie v. Hansemanns und die parasitäre Theorie, welche besonders von v. Leyden (7) und Czerny (3) vertreten wird. Dasjenige, was der parasitären Theorie für jeden Kliniker den Vorzug gegenüber den anderen Theorien verleiht, das sind mehr oder weniger die Begleiterscheinungen, die wir bei der Krebskrankheit sehen und die das eigen-

tümliche Wesen derselben ausmachen, nämlich die Malignität derselben. Das grosse Rätsel der Krebskrankheit liegt in der Frage, warum ist der Krebs eine maligne Geschwulst, im Gegensatz zu so vielen anderen Geschwulstbildungen, die an Schnelligkeit des Wachstums, an Grösse etc. ihn übertreffen und dennoch verhältnismäfsig gutartig bleiben.

A. Das spezifische Krebsgift (Krebstoxin).

Wäre der Krebs eine Infektionskrankheit, so liesse sich ja mit Leichtigkeit erklären, warum der Krebskranke kachektisch wird und zu Grunde geht; denn jede Infektion muss, wenn sie nicht beseitigt wird, schliesslich den Organismus vernichten. Es lässt sich nicht leugnen, dass die Art und Weise, wie der Krebskranke allmählich dahinsiecht und seinem sicheren Verderben entgegenringt, eine grosse Ähnlichkeit hat mit einer chronischen Infektionskrankheit, z. B. mit der chronischen Tuberkulose. Nichts liegt daher näher, als die Krebskrankheit aufzufassen als eine Vergiftungskrankheit, eine Intoxikation, bedingt durch ein chronisch wirkendes Gift. Würde ein solches spezifisches Krebsgift gefunden, so wäre eine starke Analogie mit anderen Vergiftungs-Infektionskrankheiten gegeben, z. B. mit der Diphtherie und dem Tetanus, und wir würden dann auch der Darstellung des Krebsparasiten entraten können und den Krebs dennoch als eine parasitäre Krankheit proklamieren. Die Suche nach dem spezifischen Krebsgift ist deshalb seit einer Reihe von Jahren mit grossem Eifer unternommen worden. Sie hat ihre Grundlage ausser in dem Bilde der Krebskachexie in der von Riess (8) und Senator (9) zuerst beschriebenen Tatsache, dass Karzinomatöse unter dem Bilde des Koma häufig zu Grunde gehen. Es konnte umsoeher ein Krebstoxin supponiert werden, als Oppenheim (10) bei einer im Koma verstorbenen Krebskranken keine Lokalerkrankung im Gehirn feststellen konnte. Georg Klemperer (11) injizierte das Blutserum eines krebskranken Hundes und fand eine bedeutendere Steigerung des Eiweissumsatzes als wenn er Blutserum von Gesunden benutzte. Da aber solche den Eiweissumsatz vermehrenden Substanzen auch im Blutserum von anderen Kranken gefunden wurden, so beweisen die Versuche nichts für das Vorhandensein eines spezifischen Krebsgiftes. Fritz Meyer (12) hat in Organauszügen von Krebskranken, namentlich in der Milz, eine stark erhöhte Giftigkeit konstatiert. Aber auch dieser Befund ist nicht für die Krebskrankheit spezifisch, da auch Organe bei anderen Krankheiten, z. B. Morbus Addisonii, eine solche erhöhte Giftigkeit haben (M. Mosse) (13). Man müsste, um aus solchen

Versuchen irgend einen Schluss zu ziehen, doch erst die betreffende giftige Substanz einigermafsen isoliert haben, um dann feststellen zu können, ob sie in der Tat nur bei Krebskranken sich vorfindet, also für diese Krankheit etwas Spezifisches ist. GRIFFITS (14) stellte aus einem Carcinoma uteri eine giftige Base dar, die kleine Tiere unter Fiebererscheinungen tötete. CASTELLI (15) fand im Harn im kachektischen Stadium eine äusserst giftige Substanz, die er Krebstoxin nannte, und deren Injektion das klinische Bild und die Anämie der Krebskranken erzeugen sollte. KULNEFF (16) konstatierte Aetylendiamin und Trimethylamin in den Fäces und im Erbrochenen eines Kranken mit Magenkrebs. Diese vereinzelten Befunde würden dann allerdings eine Bedeutung haben, wenn sie mit einer gewissen Konstanz bei Krebskranken sich finden liessen. Das ist aber keineswegs der Fall. Das von ADAMKIEWICZ (17) aus den Krebszellen extrahierte Gift, das Cancroin, kann schon ganz und gar nicht als ein spezifisches Krebsgift angesprochen werden, weil es mit dem Neurin identisch ist, eine Substanz, die sich im Gehirn und Rückenmark eines jeden Menschen vorfindet. Dann sind von mir (21) eine grosse Reihe von Untersuchungen angestellt worden behufs Isolierung von giftigen Körpern aus Krebsgeschwülsten. Ich habe Glyzerinextrakte, wässrige Extrakte aus den verschiedenartigsten Krebsgeschwülsten Mäusen und Meerschweinchen eingespritzt, ohne dass dieselben bei Mäusen in Dosen bis zu 1 ccm und bei Meerschweinchen bis 4 ccm eine Giftwirkung zeigten. Auch als ich die Krebsgeschwülste mit der BUCHNERschen Presse bei einem Druck von 350 Atm. auspresste, zeigte der so gewonnene Saft in keiner Weise eine abnorme Giftigkeit für die Versuchstiere. 0,5—1 ccm wurden von den Mäusen meist ohne jede Erscheinung ertragen. Das Gleiche war der Fall mit den Alkoholfällungen der Presssäfte. Auch bei krebskranken Menschen, bei denen solche Einspritzungen behufs aktiver Immunisierung bis zu 2 ccm Presssaft pro dosi gemacht wurden, konnte nie irgend eine Vergiftungserscheinung nachgewiesen werden. Nur in seltenen Fällen trat eine leichte Temperaturerhöhung auf, die aber nach kurzer Zeit wieder zurückging. Diese Versuche können natürlich nichts für die Zukunft präjudizieren; sie können nur zeigen, dass bisher ein starkes und in grosser Verdünnung wirkendes Krebsgift in den Krebsgeschwülsten nicht nachgewiesen ist. Es kann aber auch gegen diese Versuche eingewandt werden, dass es ja doch möglich wäre, dass nur die lebende Krebszelle ein solches Gift absondert, welches dagegen in der toten Zelle nur in minimalen Spuren vorgebildet ist und deshalb bei Verwendung von totem Material nicht in genügender Stärke zur Anwendung gerät. Auch bei den Bakterien enthalten die Leiber nur in geringer Menge das spezifische Gift z. B. beim Typhus- und Cholerabazillus. Wissen wir doch, dass gerade bei den echten toxischen Infektionskrankheiten wie beim Tetanus und bei der Diphtherie

in den Leibern der Tetanusbazillen und Diphtheriebazillen nur eine geringe Menge des Giftes enthalten ist im Vergleich zu derjenigen Menge, welche sie in die Nährflüssigkeit abzugeben pflegen. Für die Frage, ob bei der Krebskrankheit von der Krebszelle das spezifische Gift in die Zirkulation abgesondert wird, sind daher die Stoffwechseluntersuchungen, welche von einer grossen Anzahl von Autoren angestellt worden sind, ebenfalls von Bedeutung. Es gilt hierbei festzustellen, ob es eine spezifizische Krebskachexie gibt, die hervorgerufen wird durch das blosse Vorhandensein einer Krebsgeschwulst im Organismus, aus der das spezifische Krebsgift abgesondert wird oder aber ob irgend welche besonderen Umstände nötig sind, damit der im Körper vorhandene Tumor jene Kachexie hervorruft. Gäbe es ein spezifisches Krebsgift, so müsste es sich auch in jedem Fall von Krebs nachweisen lassen, und es müsste vor allem die Krebskachexie hervorrufen. Diese Kachexie dokumentiert sich in erster Linie in vermehrtem Gewebszerfall, ferner in der Anämie etc. v. Jacksch (18) dachte an eine Vergiftung mit β-Oxybuttersäure, Riess (8) an ein zu Grunde gehen von roten Blutkörperchen, Senator (9) an dyskrasische Zustände, die zu einer Intoxikation führten, G. Klemperer (11) ebenfalls an eine Intoxikation. Dies ist aber alles bisher Vermutung geblieben; der Nachweis einer Substanz, die vermehrten Eiweissabbau, d. h. Kachexie macht, ist früher nicht geglückt, weder ist ein derartig wirkendes bakterielles Toxin (spez. Krebsgift) noch eine bestimmte chemische Substanz bisher beim Krebs gefunden worden.

Analysieren wir also die einzelnen Krebsfälle und sehen wir, unter welchen Umständen die Krebskachexie in die Erscheinung tritt. Dabei muss man zuerst noch gesondert betrachten die Fälle von Krebs, in denen die Nahrungsaufnahme behindert ist wie bei Oesophagusstrikturen, bei Pyloruskarzinom, bei Darmkarzinom mit einer Stenose im Darmtraktus. In diesen Fällen kann man sich das Zustandekommen der Kachexie einfach so erklären, dass die Nahrungsaufnahme behindert wird und allmählich Verhungerung eintritt. Will man den besonderen Einfluss der Krebsgeschwulst bei solchen Verhungernden feststellen, so muss man ihn vergleichen mit dem Stoffwechsel von Hungernden ohne Krebsgeschwulst. v. Noorden (19) fand bei einer Melancholica am zweiten bis fünften Hungertage 4,8; 7,3; 6,8; 5,8 g Stickstoff. Senator (20) konstatierte bei einer weiblichen abstinenten Geisteskranken am vierten Tage 6 g Stickstoff. Friedrich Müller (23) fand bei Hungernden in einem Falle im Mittel 6,5, in einem andern Falle 5,3 g Stickstoff. Zwar zeigten die Hungerkünstler Cetti und Succi in den ersten Hungertagen erheblich höhere Werte. Cetti hatte in den ersten vier Hungertagen 12,9 im Mittel, Succi 12,8 g. Diese beiden hatten wahrscheinlich vorher so reichlich Nahrung aufgenommen, dass dieselbe

in den ersten vier Hungertagen noch zur Resorption gelangte. Ausserdem litt Cetti, wie Senator feststellte, an einer Tuberkulose, durch welche der hohe Eiweissumsatz bedingt sein kann. Es zeigte sich auch, als die Hungerperiode länger ausgedehnt wurde, später 4,6 und 5,8 g Stickstoff im Mittel. Ich (21) selbst habe bei einer drei Tage lang hungernden Person, welche infolge einer Psychose jede Nahrung verweigerte, nachdem sie schon wochenlang vorher sich nur sehr mangelhaft ernährt hatte, folgende Werte konstatiert. Am ersten Hungertage 3,65 g, am 2. 5,1 g, am 3. 4,34 g Stickstoff. Braunstein (22), welcher diese Frage auf meine Veranlassung im Berliner Krebsinstitut untersucht hat, stellte in einem Falle von Karzinoma Oesophagi fest, dass der tägliche Stickstoffverlust 10,65 g und an einem anderen Tage sogar 14,75 g betrug. Es war dies ein Tag, an dem der Kranke überhaupt keine Nahrung zu sich nahm. Es ist also dieser Wert 14,75 g Stickstoff, den wir bei einem vollkommen hungernden Krebskranken erhielten, weit höher als die Werte bei solchen Leuten, welche ohne Krebs zu haben, keine Nahrung aufnehmen. Schon Fr. Müller (23) und G. Klemperer (11) hatten bei den meisten ihrer Krebskranken gefunden, dass auch unabhängig von der Nahrungszufuhr in weiten Grenzen ein Zerfall von Gewebseiweiss stattfindet. Moraczewski (26) beobachtete zwar bei manchen Krebskranken eine Stickstoff-Retention, er will dies aber nicht als Eiweissansatz aufgefasst wissen, weil die Kranken von Kräften kamen und an Gewicht verloren. Es mochte also scheinen, als ob bei den Krebskranken nicht bloss allein in der mechanischen Störung der Nahrungsaufnahme die Ursache der Kachexie beruht, sondern dass von der Krebsgeschwulst ein die Kachexie vermehrender Stoff nach Analogie der Infektionskrankheiten ein spezifisches Krebsgift abgesondert wird, ein echtes Sekretionsprodukt der Krebszellen. Wenn das tatsächlich der Fall wäre, so müsste eine Kachexie auch bestehen bleiben, wenn ohne Entfernung der Geschwulst die Nahrungsaufnahme möglich wird. Solche Untersuchungen waren umso wichtiger, als es gelingt bei gutartigen Stenosen durch reichliche Nahrungszufuhr Eiweissansatz zu erzielen. [Fr. Müller (23), G. Klemperer (24), Benjamin (25)]. Benjamin betont dabei ausdrücklich, dass dies bei den malignen Stenosen nicht der Fall sei. Wir untersuchten deshalb einen Kranken, der an einem Oesophaguskarzinom litt, das aber den Oesophagus nicht völlig versperrte, und der durch Sondierung so weit gebracht wurde, dass er täglich 7,68 g Stickstoff im Durchschnitt aufnehmen konnte. Dieser Kranke zeigte nach der Sondierung einen Stickstoffansatz von 1,16 g Stickstoff pro Tag im Durchschnitt. Es hatte dieser Kranke, ehe durch die Sondierung seine Stenose erweitert war, 22 Pfd. innerhalb drei Monaten abgenommen, und er setzte nunmehr 45 g Fleisch pro Tag an, als die Nahrungsaufnahme genügend war. Es war also in diesem Falle von einer Krebskachexie

nichts zu merken. Es ist den Chirurgen ja auch bekannt, dass, wenn sie bei einem den Pylorus verschliessenden Magenkarzinom die Gastroenterostomie machen, die Kranken, die nunmehr die gegebene Nahrung wieder ausnutzen können, in ungeahnter Weise aufblühen. v. Leyden hat das Verdienst, wie Fr. Müller mit Recht betont, vor allen anderen gezeigt zu haben, was sich durch eine konsequent durchgeführte, rationelle Behandlung, d. h. Ernährung solcher Kranken erreichen lässt. Auch bei anderen Krebskranken sehen wir nicht immer eine Kachexie gleichzeitig auftreten mit dem Vorhandensein einer Krebsgeschwulst. Eine Kranke mit Brustkrebs nahm im Durchschnitt acht Tage lang 12,96 g Stickstoff mit der Nahrung auf. Sie schied in Harn und Kot zusammen aus 11,5 g Stickstoff im Durchschnitt. Auch diese Kranke setzte eine nicht unbeträchtliche Menge Eiweiss pro Tag an, obwohl sie, wie die Operation zeigte, ein echtes Karzinom in der Brustdrüse hatte. Übrigens beobachtete ähnliches schon Fr. Müller in 2 Fällen von Karzinom, einem Pankreas- und einem Brustdrüsenkrebs, von denen in dem ersten Falle nahezu dieselben Werte gefunden wurden, wie bei einer hungernden gesunden Person; und im zweiten Falle war, solange die Nahrungszufuhr normal war, eine wesentliche Einbusse an Körpereiweiss nicht zu konstatieren.

Aus solchen Fällen geht hervor, dass es Krebsfälle gibt, in denen trotz des vorhandenen Krebses eine Kachexie, d. h. ein Eiweisszerfall nicht eintritt.

Nun fragt es sich aber, warum in dem Falle von Oesophaguskarzinom, den wir oben erwähnt haben, ein stärkerer Eiweisszerfall statthatte, als der einfach verminderten Nahrungsaufnahme entsprach. Worauf beruhte ferner in den 7 von Fr. Müller untersuchten Fällen die vermehrte Stickstoffausscheidung im Vergleich zur Aufnahme und in fast allen anderen bisher mit demselben Ergebnis veröffentlichten Krebsfällen. Friedrich Müller betont ausdrücklich, dass es trotz reichlicher Ernährung ihm nicht gelungen ist, die Schwelle des Stickstoffgleichgewichts zu erreichen, dass dieselbe vielmehr mit der zunehmenden Nahrung als etwas Unerreichbares in die Höhe stieg, so intensiv war der Eiweisszerfall. Auch Gertig (27) und namentlich Georg Klemperer und viele andere kamen zu gleichen Schlüssen, dass der Krebskranke beständig an Organeiweiss verliert unter denselben Bedingungen, die dem Gesunden Erhaltung bezw. Vermehrung des Organeiweisses gestatten. Der Zerfall von Gewebseiweiss, der unabhängig von der Nahrungszufuhr zu sein scheint, lässt sich aus den Zahlen, die Fr. Müller und G. Klemperer angeben, sehr deutlich erkennen. Vergleichen wir daher die Fälle dieser Forscher mit den unsrigen, so wird man erkennen, dass es nicht das Vorhandensein von Krebsgeschwulst allein ist, das zur Kachexie führt, sondern dass die Dinge weit verwickelter liegen.

B. Die Ursachen der Krebskachexie.

Die Fälle FRIEDRICH MÜLLERS betrafen im ersten Fall ein Magenkarzinom, das mit Diarrhoe einherging und welches, nachdem vom 10. bis zum 20. April der Stoffwechsel untersucht war, am 24. April starb. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle fand man den linken Leberlappen mit fibrinös eitrigen Beschlägen bedeckt und unterhalb der linken Leber liegt der mit dem Peritoneum leicht verklebte Tumor. Der peritoneale Überzug der Dickdarmschlingen ist mit fibrinös eitrigen Beschlägen bedeckt u. s. w. Der oben erwähnte Tumor sitzt in der Wand des Magens. Er ist vom Netz bedeckt. Beim Fortschieben des Netzes gelangt man in der Mittellinie auf ein etwa 1 cm im Durchmesser messendes Loch der Magenwand, aus welchem sich ein wenig leicht getrübte Flüssigkeit ergiesst. Die Oberfläche ist höckrig, einzelne weiche Partieen wechseln mit härteren ab; die innere Oberfläche der Geschwulst ist zum Teil ulcerös. Ferner fand sich in der Lunge ein kleiner Tumor, im Diaphragma noch mehrere etwa bohnengrosse Tumoren, einer etwas erweicht. Die Glomeruli der Nieren zeigten Amyloidreaktion etc. Es handelt sich hier also um einen Fall, bei dem das Magenkarzinom ulceriert war, Metastasen vorhanden waren und ausserdem eine Perforation und Peritonitis. Im dritten Falle handelt es sich um ein Karzinom des Magens und des Peritoneums, der ebenfalls einige Tage nach dem Stoffwechsel zu Tode kam, und bei welchem die verschiedensten Veränderungen der Organe gefunden wurden. Im fünften Falle handelt es sich allerdings ebenfalls um ein Mammakarzinom, die Kranke hatte aber Metastasen in der Pleura, in den verschiedensten Drüsen. ferner Nephritis u. s. w. Im sechsten Falle handelt es sich um ein Magenkarzinom mit Metastasen in der Leber. Auch hier geschah die Untersuchung nur einige Monate vor dem Tode u. s. w.

In allen diesen von FRIEDRICH MÜLLER beobachteten Fällen war nicht bloss durch den Tumor allein eine mechanische Behinderung der Nahrungsaufnahme gegeben, sondern es handelte sich immer auch noch um Erkrankungen anderer Organe resp. Metastasen in anderen Organen um sekundäre infektiöse Prozesse u. s. w., die bald zum Tode führten. Ich glaube daher, dass der Unterschied in den Ergebnissen FRIEDRICH MÜLLERS und G. KLEMPERERS und den unsrigen beruht in der Art der Fälle. So lange der Krebs in einem für das Leben unwichtigen Organ sitzt, wie z. B. in der Mamma resp. solange ein solches Karzinom keine Metastasen gemacht hat, noch auch ulceriert ist, braucht es nicht zu einer Krebskachexie zu kommen. Nicht das Vorhandensein der Krebsgeschwulst allein macht die Kachexie, sondern die Kachexie wird bedingt einerseits durch die gestörte Nahrungsaufnahme, die aber sofort gehoben werden kann, wenn man die Nahrungsaufnahme ermöglicht, andererseits durch sekundäre Erkrankung von wichtigen Organen resp. ulcerativen Prozessen in der Krebsgeschwulst. Tritt eine Ulceration des Krebstumors mit Infektion durch Bakterien ein, so haben wir es mit einer von dem ulcerierten Krebs ausgehenden septischen oder pyämischen Erkrankung zu tun, und es sind dann natürlich für den Stoffwechsel alle diejenigen Störungen gegeben, welche wir bei septischen und pyämischen Erkrankungen zu finden pflegen. Wir haben also eine Reihe von Krebsfällen ohne Kachexie und können sagen, dass die Kachexie nicht ein notwendiger Bestandteil des Vorhandenseins einer Krebsgeschwulst im

Organismus ist. Ich möchte hierfür auch klinische Beispiele anführen, so die von Virchow und Landau beobachteten Fälle von Mammakrebs, welche über Jahrzehnte bestanden. Fast jeder beschäftigte Arzt verfügt über einen oder mehrere derartige Fälle von Mammakrebs, und es ist in der Tat sehr auffällig, warum eine grosse Anzahl von Mammakrebsen verhältnismäfsig gutartig verlaufen, andere dagegen höchst bösartig. Man könnte da auf die Idee kommen, dass wir vielleicht eine Anzahl von Mammakrebsen, die wir bisher unter die Gruppe der Krebse gerechnet haben, herausnehmen müssen aus dieser Erkrankung. Aber es zeigt sich nicht selten, dass, wenn solche Jahre lang bestehenden Mammakrebse aus irgend einem Grunde operiert werden, dass gerade dann sich in verhältnismässig kurzer Zeit Metastasen in anderen Organen zeigen und dass, während sie bis dahin verhältnismäfsig harmlos erschienen, nunmehr die ganze Bösartigkeit der Krebskrankheit zum Ausbruch kommt. Auch ohne Operation können wir die Beobachtung machen, dass solche Mammakarzinome, wenn sie zufälligerweise Gegenstand eines Traumas werden, plötzlich die ganze Bösartigkeit der Krebsgeschwulst zeigen. Es dürfte also der Einwand, dass es sich hier um etwas prinzipiell Verschiedenes handelt, nicht zurecht bestehen, und wir müssen nach den Ursachen suchen, weshalb das eine Mal die Mammakarzinome ohne Kachexie einhergehen, oder weshalb sie lange ohne Kachexie bestehen, und warum in anderen Fällen die Kachexie frühzeitig vorhanden ist, oder, wo sie nicht vorhanden war, plötzlich sich einstellt. Wohl erkennen wir, dass es fast immer der ulcerative Prozess mit sekundärer Infektion, ferner die Metastasenbildung ist, die zur Kachexie führt. Diese Tatsachen erklären aber nicht in allen Fällen die Krebskachexie, es bleiben solche übrig, bei denen sich frühzeitig ohne Metastasen Kachexie entwickelt.

Wie kommt in diesen Fällen die Kachexie zustande?

Durch die Untersuchungen von Petry (28), einem Schüler von Friedrich Kraus, ist festgestellt, dass Krebsgeschwülste einen stärkeren autolytischen Zerfall zeigen als normale Organe, z. B. Mammakrebse gegenüber Mammagewebe. Petry fand in einem 324 g wiegenden Mammakarzinom, das er noch lebenswarm und vom Mammagewebe sorgfältig getrennt mit Toluolwasser versetzte und bei 40 Grad einen Monat aufbewahrte, Leucin und Tyrosin; ferner die bei der Autolyse nachzuweisenden übrigen Spaltungsprodukte, Vertreter der Hexonbasen und der Diaminoreihe. So stellte er die Bildung von Hypoxanthin in einem der Autolyse unterworfenen nach der Sektion verarbeiteten Leberkarzinom fest. In einem drei Wochen lang digerierten medullären Mammakarzinom liess sich mit Sicherheit Leucin, mit Wahrscheinlichkeit Lysin nachweisen.

PETRY schloss aus diesen Ergebnissen, dass in den Krebsgeschwülsten das autolytische Ferment in vermehrter Menge vorhanden war. Durch die Untersuchungen von MARTIN JACOBY (29) am Hunde war festgestellt worden, dass die autolytischen Fermente spezifisch sind, d. h. dass dieselben nur wirken auf das Eiweiss des eigenen Organs. So wirkt das autolytische Ferment der Leber nur auf das Lebereiweiss abbauend, das autolytische Ferment der Lunge nur auf das Lungeneiweiss. Das Vorhandensein eines autolytischen Ferments war wie gesagt in allen Organen beobachtet worden. Ob auch in den Körperflüssigkeiten ein autolytisches Ferment vorhanden sei oder nicht, das war noch strittig. UMBER (30) hatte das Vorhandensein eines solchen behauptet, von J. SCHÜTZ (31) war dasselbe bestritten worden. Es hat sich nun herausgestellt, dass UMBER zellreiche, SCHÜTZ aber zellarme Exsudate untersucht hat. Das autolytische Ferment setzt ja cytogene Quellen voraus; infolgedessen sind die negativen Resultate von SCHÜTZ verständlich. Da nun, wie gesagt, die autolytischen Fermente jedes Organs als streng spezifisch gelten, so durfte das autolytische Ferment in den Krebsgeschwülsten eben nur einwirken auf Krebseiweiss, nicht aber auf das Eiweiss anderer Gewebe. Es zeigte sich nun in den Untersuchungen, welche ich (32) gemeinschaftlich mit Dr. H. WOLFF angestellt habe, dass Mammakrebs zu Lebergewebe zugesetzt, die Autolyse der Leber vermehrte. Wir verfuhren so, dass wir je 100 g Tumor, 100 g Leber und je 90 g Leber und 10 g Tumor bis zur Entfernung des Blutfarbstoffes mit Wasser wuschen. Der darauf mit der Handpresse gut gepresste Organbrei wurde dann mit 200 ccm Wasser verrührt und in verstöpselter Flasche mit Toluolzusatz der Selbstverdauung im Brutschrank überlassen. Eine Probe wurde dann durch ein trockenes Filter filtriert, nach Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure aufgekocht und jedesmal 5 ccm des Filtrats zur Bestimmung verwandt.

A.

Zeit der Untersuchung	im Dunkeln			im Sonnenlicht			
	Tumor allein	Leber allein	Tumor und Leber	Tumor allein	Leber allein	Tumor und Leber	
Bei Beginn der Untersuchung	0,148	0,137	0,144	0,131	0,140	0,128	Primärer Mamma-Tumor
Nach 5 Tagen	0,278	0,235	0,256	0,243	0,239	0,222	
„ 10 „	0,340	0,289	0,299	0,300	0,299	0,284	
„ 15 „	0,402	0,310	0,338	0,350	0,331	0,336	
„ 4 Monaten . . .	0,620	0,400	0,586	0,588	0,413	0,497	

B.

Zeit der Untersuchung	im Dunkeln			im Sonnenlicht			
	Tumor	Leber	Tumor und Leber	Tumor	Leber	Tumor und Leber	
Bei Beginn der Untersuchung	0,084	0,110	0,090	0,101	0,080	0,076	Der Krebstumor war ein Mamma-Karzinom
Nach 5 Tagen	0,188	0,176	0,178	0,211	0,143	0,140	
„ 10 „	0,269	0,214	0,233	0,270	0,203	0,251	
„ 15 „	0,400	0,299	0,388	0,436	0,284	0,389	
„ 4 Monaten . . .	0,877	0,358	0,676	0,908	0,397	0,740	

Zu einem gleichen Resultat gelangte gleichzeitig mit uns NEUBERG (33), welcher Lungenbrei mit Leberkrebs versetzte. Er stellte fest, dass im Leberkrebs ein Ferment vorhanden war, welches Pentosen aus dem Nucleoproteid abspaltete, was der primäre Magenkrebs nicht vermochte. Aus den Untersuchungen NEUBERGS geht erstens hervor, dass bei der Autolyse von Leberkrebs Pentose frei wird, was bei normaler Leber nicht der Fall sein soll [NEUBERG und MILCHNER (34)]; dagegen ist dies der Fall beim Pankreas [BRAUNSTEIN (35), NEUBERG und MILCHNER]. Es ergab sich also, dass bei der ursprünglichen Magenkrebszelle während der Wanderung in die Leber eine Abartung der ihr immanenten Fermente oder ein Erwerb neuer stattgefunden hat. Wir sehen also hier direkt, wie die Krebszelle bei ihrer Wanderung im Organismus neue Eigenschaften erwirbt. Das ist für die Frage der Anaplasie von grösster Bedeutung. Aus unseren und NEUBERGS Untersuchungen geht die Eigenschaft der Krebszelle hervor, Eiweiss anderer Organe abzubauen. Während nun M. JACOBY festgestellt hatte, dass z. B. Leberbrei die bei der Selbstverdauung der Lunge entstehenden Albumosen in weitgehendster Weise veränderte, war dies bei Leberkrebs nicht der Fall (C. NEUBERG). Es fand also eine Umkehr der in der Norm bestehenden Verhältnisse statt, derart, dass der Leberkrebs eine anormale Spaltung des Lungeneiweisskörpers bewirkte, aber die durch den Zerfall des Letzteren entstehenden Albumosen entgegen der Norm nicht abzubauen vermochte. NEUBERG nannte dieses im Krebs vorhandene autolytische Ferment in Analogie mit den Befunden von M. JACOBY beim Hund heterolytisches Ferment. Da nun das heterolytische Ferment ein Eiweiss abbauendes Ferment ist, so entstand die Frage, die sofort von mir und NEUBERG aufgeworfen wurde, ob das Vorhandensein eines heterolytischen Krebsferments nicht in Zusammenhang zu bringen war mit der Krebskachexie.

Da die autolytischen Fermente intracellulär sind, so ist es klar, dass dieselben nur in Wirksamkeit treten können, wenn vorher ein Zerfall der betreffenden Zellen stattgefunden hat. Es ist also nötig, wenn beim Krebs mit der Wirksamkeit des heterolytischen Ferments gerechnet werden soll, dass der betreffende Tumor einen gewissen Zerfall zeigt. Ich meine dabei nicht etwa den Zerfall durch ulcerative Prozesse, sondern jene Erweichungen, welche eintreten, ohne dass Bakterien dabei mit im Spiele sind. Es kann also das heterolytische Ferment nur dann in die Zirkulation geraten und bei dem vermehrten Eiweissabbau, bei der Kachexie, eine Rolle spielen, wenn es sich um weiche zerfallende Tumoren handelt. Ausgeschlossen ist die Wirkung des Ferments für solche Fälle, in denen es sich um ein derbes hartes abgeschlossenes Karzinom handelt.

Ich stehe daher auf dem Standpunkte, dass abgeschlossene, nicht zerfallende Karzinome lange Zeit bestehen können, ohne einen stärkeren Eiweisszerfall, d. h. Kachexie im Organismus hervorzurufen. Sobald aber ein Zerfall des Tumors eintritt, wird in grösseren Mengen das heterolytische Ferment frei, gerät in die Zirkulation und kann nun seine eiweissspaltende Wirkung hervorbringen. Dies muss allmählich zu einer Kachexie führen. Das Vorhandensein eines Organeiweiss spaltenden Ferments in der Krebszelle kann uns also erklären, warum auch bei solchen Krebsen, bei denen es nicht zu einer grossen Ausdehnung der Geschwulst oder zu einer Metastasenbildung kommt, frühzeitig Kachexie eintritt, denn es bedarf ja der fortwährenden Resorption dieses Ferments, damit Eiweiss in grösseren Mengen abgebaut wird.

Es liegt mir nun fern, behaupten zu wollen, dass dieses Ferment in jedem Falle von Krebskachexie allein diese Kachexie hervorbringt. Ich ziehe es nur mit zur Erklärung der Kachexie heran. Natürlich wird es dort, wo durch ulcerative Prozesse Krebs zerfällt, ebenfalls frei und in die Zirkulation geraten können. Hier wissen wir aber nicht, welcher Teil der Kachexie bedingt ist durch die infektiösen Prozesse von seiten der Ulceration und welcher durch das heterolytische Ferment. Es können auch noch andere bisher unbekannte Faktoren mit im Spiele sein. Ich stehe also auf dem Standpunkte: die Krebskachexie wird bedingt entweder durch die Schädigung der Funktion lebenswichtiger Organe, dadurch, dass die Krebsgeschwulst in einem solchen Organ sitzt oder Metastasen in demselben hervorruft, oder durch ulcerative Prozesse oder durch Resorption des heterolytischen Ferments. Wo weder das eine, noch das andere stattfindet, wie z. B. bei abgeschlossenen, derben Mammakarzinomen, können wir Jahre lang das Bestehen einer Krebsgeschwulst beobachten, ohne dass es zu einer Kachexie kommt.

Nun hat VON HANSEMANN mir vorgehalten, dass dieses heterolytische Ferment nichts anderes sei, als das von mir seinerzeit abgelehnte spezifische

Krebsgift. Er geht dabei von der Voraussetzung aus, dass das heterolytische Ferment doch hier dasjenige leistet, was von einem spezifischen Krebsgift verursacht werden soll, nämlich das Hervorbringen der Kachexie, den vermehrten Eiweisszerfall. Es ist richtig, dass diese Übereinstimmung zwischen dem heterolytischen Ferment und dem supponierten spezifischen Krebsgift vorhanden ist, aber darum ist es doch etwas ganz anderes. Dass die Krebskrankheit meist mit Kachexie einhergeht, haben wir ja immer schon gewusst, aber wir kannten nicht die Kachexie verursachenden Faktoren. Wir haben aber kein Recht, jeden Faktor, der Kachexie macht, nun einfach als Krebsgift zu bezeichnen. Dann brauchten wir ja gar nicht erst daran zu gehen, diesen Faktor aufzufinden; es wäre ja dann durch die Tatsache der Kachexie das Vorhandensein eines Krebsgiftes einfach erwiesen. Es würde die vollständigste Verwirrung in unserer Auffassung über spezifische Gifte resp. Toxine angerichtet, wenn wir das heterolytische Ferment als ein spezifisches Krebsgift, als ein Toxin auffassen würden. Gerade das ist eine fundamentale Eigenschaft der Toxine, dass sie spezifisch sind und dass sie in den Tierkörper gebracht, Antitoxinbildung anregen. Das heterolytische Ferment braucht nun aber keineswegs etwas Spezifisches zu sein, noch bringt es irgendwelche spezifische Wirkungen hervor. Es handelt sich dabei nicht etwa um einen Eiweissabbau in ganz bestimmter Richtung wie z. B. beim Diabetes; es handelt sich nicht um das Entstehen von intermediären Stoffwechselprodukten, die für den Krebs charakteristisch sind, sondern es ist einfach ein vermehrter Eiweissabbau. Ich habe nun Versuche darüber angestellt, wie die Autolyse der Lunge bei an Krebs Verstorbenen verläuft im Vergleich zu an andern Krankheiten. Da hat sich gezeigt (siehe Tabelle, S. 16), dass die Autolyse der Lunge von Krebskranken in der Tat intensiver verläuft, als bei den meisten an andern Krankheiten Verstorbener. Aber es ist das nichts spezifisches. So sah ich in einem Fall von Epilepsie eine ebenso starke Autolyse der Lunge, wie in den Krebsfällen. Die Verstärkung der Autolyse scheint allerdings beim vorgeschrittenen Krebskranken etwas konstantes zu sein. Wir sehen, dass der Ascites von Krebskranken eine solche Autolyse zeigt, während Ascites nicht Krebskranker nicht autolysiert [Umber (36)]. Ferner zeigte sich, dass das Blut und die Exsudatflüssigkeit gewöhnlich die Autolyse hemmen [Baer (37)]. Nur beim Krebs ist von einer hemmenden Wirkung der serösen Flüssigkeiten keine Rede, weil das autolytische Ferment der Krebstumoren auch das Serumeiweiss zu autolysieren vermag [Eppinger (37)]. Hierher gehört auch die Einwirkung des Radiums auf die Krebsgeschwulst. Spritzt man Radium in eine Krebsgeschwulst ein, so verflüssigt sich die Geschwulst sehr bald, so dass schon nach wenigen Tagen aus der vorher soliden Krebsgeschwulst eine verhältnismäfsig grosse Menge seröser gelblich

150 g Lungenbrei mit 900 ccm Wasser angerührt und mit Chloroform und Toluol konserviert im Brutschrank bei 40° digeriert.

Es wurde das Eiweiss durch Erhitzen mit NaCl und Essigsäurezusatz koaguliert und in 10 ccm des Filtrats der nicht koagulierbare Stickstoff bestimmt.

I. Blasenkrebs 17. 4. 05		II. Sepsis puerperal. 17. 4.		III. Sept. Infarkt 19. 4.		IV. Herzfehler Lungeninfarkt 19. 4.		V. Lungenemphysem 17. 5.		VI. Allgemeine Arteriensklerose 17. 5.		VII. Pankreas und Leberkrebs 2. 6.		VIII. Epilepsie 24. 6.		IX. Magenkrebs 24. 6.	
Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm	Datum	Stickstoff nicht koagul. in 10 ccm
19. 4.	0,0116	19. 4.	0,01064	19. 4.	0,01336	19. 4	0,01064	22. 5.	0,00938	22. 5.	0,01166	8. 6.	0,01316	28. 6.	0,0095	28. 6.	0,01764
20. 4.	0,01316	20. 4.	0,01106					29. 5.	0,0112	29. 5.	0,0133	15. 6.	0,01624	5. 7.	0,0126	5. 7.	0.01904
25. 4.	0,0116	25. 4.	0,00896	25. 4.	0,0141	25. 4.	0,0134	5. 6.	0,0127	5. 6.	0,0150	22. 6.	0,0182	12. 7.	0,01456	12. 7.	0,0189
1. 5.	0,01288	1. 5.	0.01008	1. 5.	0,01408	1. 5.	0,01596	13. 6.	0,0150	13. 6.	0,0154	29. 6.	0,0203	20. 7.	0,0174	20. 7.	0,0192
8. 5.	0,01526	8. 5.	0,01134	8. 5.	0,01568	8. 5.	0,01736	21. 6.	0,0167	21. 6.	0,0162	6. 7.	0,0242	28. 7.	0,01904	28. 7.	0,01988
15. 5.	0,01614	15. 5.	0,01148	15. 5.	0,0161	15. 5.	0,01764	28. 6.	0,01653	28. 6.	0,01652	15. 7.	0,0215				
22. 5.	0,01778	22. 5.	0,01218	22. 5.	0,01596	22. 5.	0,0175	7. 7.	0,0196	7. 7.	0,01736	25. 7.	0.0231				
29. 5.	0,01792	29. 5.	0,01333	29. 5.	0,01708	29. 5.	0,01848	18. 7.	0,0193	18. 7.	0,0176	1. 8.	0,0252				
5. 6.	0,0186	5. 6.	0,0136	5. 6.	0,01708	5. 6.	0.01848										
19. 6.	0,0203	19. 6.	0,0150	19. 6.	0,0172	19. 6.	0,0193										
1. 7.	0,02226					1. 7.	0,01946										
25. 7.	0.02226																

klarer Flüssigkeit zu Tage gefördert werden kann [Fritz Meyer (38)]. Es ist dieser Vorgang eine Autolyse der Krebsgeschwulst, hervorgebracht durch Aktivierung des autolytischen Ferments durch Radium, wie dies von Neuberg (39), Wohlgemuth (40) und anderen (41) festgestellt worden ist.

Neuberg fand bei der Einwirkung des Radiums in vitro auf die Autolyse des karzinomatösen Lebergewebes, dass die Produkte die gleichen sind wie bei der normalen Leberautolyse. Ohne dass Albumosen nachweisbar sind, fand eine Aufspaltung des Eiweisses direkt zu den Amidosäuren statt, von denen sich Leucin und Tyrosin beim Einengen der enteiweissten Flüssigkeit ohne weiteres krystallinisch ausschieden. Neuberg erklärt die Wirkung des Radiums auf das Krebsgewebe so, dass das Radium alle übrigen Zellenfermente, Oxydations und Reduktions-Enzyme, zerlegende und synthetisierende Fermente abtötet, das heisst also diejenigen Kräfte, welche den Stoffwechsel bewirken. Nur das autolytische Ferment wird durch das Radium nicht beeinträchtigt und kann nun, durch nichts gestört, sein Totengräberwerk vollführen. Dabei leugnet er nicht, dass auch reaktive Entzündungen eine Rolle spielen können.

In dem von Hans Wolff im Berliner Krebsinstitut analysierten Fall, in welchem Radium direkt in die Krebsgeschwulst eingespritzt war, fand Wolff anfangs keine Albumosen; dann aber trat plötzlich eine Verminderung der koagulablen Eiweissstoffe um fast 50 % ein und es bildeten sich reichlich Albumosen. Die Albumosenbildung nahm aber ebenso plötzlich wieder ab, wie sie gekommen war, und nach 11 Tagen waren die Albumosen vollständig verschwunden. Die Verflüssigung des Tumors, die auf 40 ccm pro Tag Flüssigkeitsmenge angewachsen war, ging zurück und sistierte bald vollständig. Wolff erklärt die Abnahme der Albumosenbildung und das gleichzeitige Versiegen der Flüssigkeit dadurch, dass das Radium-Bariumsulfat durch die Flüssigkeit aus dem Tumor ausgespült wurde.

Dafür sprach auch folgender Umstand. Am 25. September war der Gehalt der Flüssigkeit an Albumosen auf 1,6 pro mille gesunken. Mit Chloroform versetzt blieb dieselbe, zum Teil im Brutschrank, zum Teil bei Zimmertemperatur drei Tage lang stehen. Nach dieser Zeit ist die Menge der Albumosen auf 4,6, bezw. 6,6 pro mille gestiegen. An dem ersten Tage dagegen, an dem sich keine Albumosen zeigten, konnte er auch nach vierwöchentlichem Stehen im Brutschrank die Bildung derselben nicht nachweisen. H. Wolff unterscheidet drei Stadien der Radiumwirkung, ein erstes, in dem eine sichtbare Wirkung nicht stattfindet, das zweite, das mit der plötzlichen Bildung von Flüssigkeit und das dritte, das mit dem Auftreten der Albumosen, das heisst mit dem Eiweissabbau einsetzte.

Ich stelle mir die Wirkung des Radiums bei der Einspritzung so vor, dass zuerst durch eine Läsion der Zellen durch das Radium ein Zerfall

der Zellen eintritt, wodurch das autolytische Ferment frei wird und nunmehr eine weitere Zerstörung des Tumors eintreten kann. Bei der Schmelzung der Krebsgeschwulst durch Radium entstehen reichlich Albumosen, welche wie es scheint nicht mehr wesentlich abgebaut werden. Denn der Albumosengehalt solcher durch Radium verflüssigten Geschwülste kann ein ziemlich hoher sein.

So erkennen wir im allgemeinen die grosse Bedeutung der Auto- und Heterolyse bei dem Abbau der Krebsgeschwulst und wir können demnach den autolytischen Fermenten eine gewisse Rolle bei der Erzeugung von Krebskachexie zuschreiben. Das heterolytische Ferment in den Krebsgeschwülsten hat nichts zu tun mit bakteriellen Toxinen; es ist ein zelluläres Produkt durch Abartung der Zelle in dieser entstanden, eine Abart des normalen in ihr vorhandenen autolytischen Ferments.

C. Chemische Unterschiede zwischen normalem und Krebsgewebe.

Wir haben bisher gesehen, dass die Krebszellen sich dadurch von den normalen Epithelzellen unterscheiden, dass in ihnen ein heterolytisches Ferment gefunden wurde. Diese neuen biologischen Eigenschaften, welche uns hierbei entgegentreten, erwecken in uns den Gedanken, ob nicht diese neue biologische Abartung sich gründet auf einer besonderen chemischen Zusammensetzung. Auf der Abteilung für Krebsforschung in Berlin hat H. WOLFF (42) den Chemismus der Krebstumoren untersucht, indem er die Krebstumoren mit der BUCHNERschen Presse auspresste und in gleicher Weise die normalen Organe behandelte. Er bestimmte die Mengen des Euglobulins, Pseudoglobulins und Albumins getrennt. Während bei zahlreichen Untersuchungen des Blutserums es sich zeigte, dass das Blutserum Albumin und Globulin in sehr variablen Verhältnissen enthält, so kann man dasselbe von den Presssäften der Organe nicht aussagen. Aus seinen Untersuchungen ergibt sich, dass die Differenzen bei den verschiedenen Organen sehr gering sind. Allerdings scheint jedes der verschiedenen Organe seinen bestimmten Eiweissquotienten zu haben. Unter Eiweissquotienten versteht man im allgemeinen das Verhältnis von Albuminen zu Globulinen. Da man neuerdings imstande ist, das Globulin quantitativ in zwei Eiweisskörper, oder besser in zwei Gruppen von Eiweisskörpern zu zerlegen, die sogenannten Euglobuline und Pseudoglobuline, so schien es WOLFF zweckmäfsig, auch einen neuen Eiweissquotienten einzuführen, der das Verhältnis vom Euglobulin zum Pseudoglobulin angibt. WOLFF bezeichnet daher die Mengen des Albumins zum Globulin mit a : g und das Verhältnis des Euglobulins zum Pseudoglobulin mit E : P.

Die Methode der Untersuchung war folgende: Das betreffende Organ wurde zunächst in grobe Stücke zerschnitten und oberflächlich abgespült. Dann wurden die Stücke mit einer Fleischmaschine zerkleinert und mit Sand und Kieselguhr verrieben, bis sich eine feste Masse gebildet hatte, in der unzertrümmerte Zellen nicht oder doch nur ganz verschwindend zu finden waren. Die Masse wurde dann mit einer Buchnerschen Presse bei 300—350 Atmosphären gepresst. War der Saft nicht klar, so wurde er durch Centrifugieren und Filtrieren durch ein trockenes Filter geklärt. Im Presssaft wurde dann durch successives Fällen mit Ammonsulfat ($^2/_3$ und $^1/_2$ Sättigung) Euglobulin und Pseudoglobulin getrennt. Das Albumin wurde im Filtrat von den Globulinen durch Koagulation abgeschieden. Zur Kontrolle wurde das gesamte Eiweiss in einer zweiten Portion durch Koagulation bei schwach essigsaurer Lösung bestimmt. Es empfahl sich, die Fällung in der Weise auszuführen, dass die mit Kochsalz versetzte Flüssigkeit im Wasser auf ca. 85—90° erhitzt wurde, dann wurden 2—3 Tropfen 5prozentige Essigsäure hinzugefügt. Fiel der Niederschlag jetzt dickflockig aus, so kochte man auf dem Drahtnetze noch einmal und filtrierte. Fiel das Eiweiss gallertig aus, so setzte man noch einige Körnchen Chlornatrium, auch wohl noch einige Tropfen Chlorkalziumlösung, sowie 1—2 Tropfen Essigsäurelösung hinzu und erhitzte wieder zum Sieden. Trat auch jetzt noch grobflockige Fällung ein, so musste die Bestimmung verworfen werden, da selbst bei leidlichem Filtrieren ein Teil des Albumins durch Bildung von Acidalbuminen der Bestimmung verloren gehen würde. Bei diesen Untersuchungen fand nun Wolff, dass das Verhältnis von Gesamteiweiss zum Gesamtstickstoff in der Leber, im Ovarium und dem Magen im Durchschnitt schwankte zwischen 0,80 und 0,86, also ziemlich konstant war, der Quotient Euglobulin durch Pseudoglobulin für die Leber im Durchschnitt 1,55, für das Ovarium im Durchschnitt 0,80, für den Magen 0,98 betrug, der Quotient Albumin durch Gesamtglobulin für die Leber im Durchschnitt 1,13, Ovarium 1,21, Magen 0,79 betrug. Es ergab sich aus diesen Zahlen, dass im Zelleninhalt normaler Organe Albumine und Globuline in nahezu gleicher Menge vorhanden sind. Im Ovarium scheint die Quantität des Albumins ein wenig grösser als die des Globulins zu sein, nur beim Magen überwog das Globulin. Während die Schwankungen des Albumin-Quotienten a:g verhältnismäfsig gering sind; sie betragen 50% des grössten a:g-Wertes, zeigt der Euglobulinquotient E:P weit erheblichere Differenzen. Der Unterschied zwischen dem kleinsten und grössten E:P-Werte beträgt 56% des letzteren. In der Leber scheint regelmäfsig mehr Euglobulin als Pseudoglobulin im Zelleninhalt gelöst zu sein, dagegen sowohl beim Ovarium wie beim Magen mehr Pseudoglobulin als Euglobulin. Die grössten Unregelmäfsigkeiten zeigte das Verhältnis des gesamten Stickstoffs zum Eiweissstickstoff. Die Untersuchung der Krebstumoren wurde analog derjenigen der normalen Organe durchgeführt. Dabei wurden die Tumoren möglichst vom Muttergewebe getrennt. Nur bei einigen Lebern war die Isolierung der Tumoren unmöglich, da das normale Gewebe von zahllosen kleinen karzinomatösen Stellen durchsetzt war. Während nun bei den normalen Organen annähernd gleiche Mengen Albumin und Globulin gefunden wurden, war bei den Tumoren die Menge der Albumine in den meisten Fällen beträchtlich grösser als die der Globuline. Unter den untersuchten 18 Tumoren sind nur 3 zu finden, bei denen die Menge des Globulins mehr als den 3. Teil des Gesamteiweisses ausmacht, 2 Lebertumoren und 1 Mammatumor. Weiterhin zeigte sich, dass die Menge des Euglobulins in fast allen Fällen geringer war als die des Pseudoglobulins. Am geringsten war die Menge des Euglobulins in den Presssäften der Mammatumoren. Unter diesen fand sich auch der einzige Fall, bei dem Euglobulin überhaupt nicht oder nur in minimalsten Spuren vorhanden war. Eigentümlich ist, dass bei diesem Tumor die Menge des Pseudoglobulins fast ebenso gross war als die des Albumins. Wolff hält es für möglich, dass in diesem Falle ein innerer Zusammenhang zwischen diesen beiden auffallenden Tatsachen, Verschwinden des Euglobulins und Vermehrung des Pseudoglobulins, besteht. In andern Fällen überwog die Menge des Albumins nur wenig, und es waren dies auch Fälle, bei denen mehr Pseudoglobulin als Euglobulin zu finden war. Hier dürfte die Annahme eines innern Zusammenhangs nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein. Aus seinen Resultaten ergibt sich, dass die kleinsten Albuminwerte in den

Ovarialtumoren zu finden sind. Die Menge des Albumins ist in den Presssäften dieser Geschwülste nur wenig mehr als doppelt so gross als die des Globulins. Dass der Presssaft der Lebern, die mit kleinen Tumoren durchsetzt sind, sich der normalen Zusammensetzung nähert, darf nicht wundernehmen, da ja nicht nur die isolierten Tumoren, sondern auch das normale Lebergewebe mit gepresst werden musste. Dabei darf allerdings die eigentümliche Tatsache nicht übersehen werden, dass bei den erkrankten Lebern auch der Presssaft der normalen Stücke gegenüber den gesunden Lebern eine relative Vermehrung des Albumins zeigte. Während bei den gesunden Lebern die Menge des Albumins gleich der des Globulins ist — der Quotient a : g ist — im Durchschnitt 1,13 —, enthielt bei den Lebern mit Krebstumoren der Presssaft der nicht mit Tumoren durchsetzten Stücke mehr als die doppelt so grosse Quantität Albumine als Globuline. Die normalen Stücke der Krebslebern waren also in chemischer Hinsicht keineswegs normal, vielmehr nähert sich der Zelleninhalt dieser Stücke in Bezug auf seinen relativen Gehalt an Albuminen und Globulinen dem der Tumoren. Man sieht also daraus, dass beim Krebskranken die Anaplasie der Zellen nicht beschränkt bleibt auf die Krebszellen, sondern auch die Organzellen, die noch nicht vom Krebs ergriffen sind, befallen hat. Bezüglich der Mammatumoren kann noch bemerkt werden, dass bei diesen die relativen Euglobulinwerte nicht nur bei weitem die kleinsten sind, sondern auch in den weitesten Grenzen schwanken. Während bei den Lebermetastasen die Schwankungen nur innerhalb 25 % des grössten Quotienten Eu : Ps stattfinden, schwanken diese Werte bei den Presssäften bei den Mammatumoren innerhalb 96 %. Dass aber auch die Flüssigkeitsansammlung von der Zusammensetzung des Zelleninhalts der Tumoren abhängig ist oder sein kann, geht aus einem andern von Wolff untersuchten Falle hervor. Hier war in Verbindung mit dem Ovarialtumor eine Cystenbildung eingetreten. Die Cystenflüssigkeit enthielt fast gar kein Mucin. Die Eiweissmenge war geringer als die im Presssaft der Tumoren. Dagegen stimmten die relativen Eiweissquantitäten ausserordentlich mit denen im Presssaft des Tumors überein.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Untersuchungen, welche Joachim (43) an Körperflüssigkeiten angestellt hat. Joachim untersuchte einige Ascitesflüssigkeiten bei Karzinom, Lebercirrhose und Herzfehler. Joachim fand bei Karzinom ausnahmslos die höchsten relativen Albuminwerte und meist die niedrigsten Euglobulinwerte. Wolff untersuchte dann noch weiter, ob die Albumine und Globuline, welche in den Krebstumoren oder Flüssigkeiten vorkamen, dieselben seien. wie sonst die im Organismus befindlichen. Er bestimmte dies durch die Bestimmung der Fällungsgrenze mit Ammonsulfat und durch die Bestimmung des Koagulationspunktes bei bestimmten Salzkonzentrationen. Er untersuchte je 1 ccm Presssaft mit steigenden Mengen gesättigter Ammonsulfatlösungen. Jene Mischung wurde mit Kochsalzlösung von 5 ‰ Gehalt an Kochsalz auf 5 ccm aufgefüllt. Sobald ein Niederschlag entstand, wurde filtriert und zu dem Filtrat 0,3 gesättigter Ammonsulfatlösung zugefügt. Aus den Versuchen geht hervor, dass die untere Fällungsgrenze der Globuline in den Presssäften der Tumoren wenig schwankte. Sie lag etwa bei 28 % Gehalt an gesättigter Ammonsulfatlösung. Die obere Grenze schwankte zwischen den Werten 40 und 55 %. Das Albumin begann zu fallen, wenn der Prozentgehalt an Ammonsulfatlösung auf 65 bis 70 gestiegen war. Dieselben Zahlen wurden bei den Presssäften zweier normaler Lebern gefunden. Da es nicht gerade wahrscheinlich ist, dass die vier unter-

suchten Tumorenpresssäfte Ausnahmefälle waren, so dürfte die Behauptung gerechtfertigt erscheinen, dass in den Tumoren das Eiweiss, soweit es in Lösung ist, qualitativ eine Veränderung nicht erfahren hat. Indessen können auch ganz neue Eiweisskörper auftreten. In 26 Ascitesflüssigkeiten von Karzinomatösen fand Wolff dreimal ein Albumin, das sich durch seinen hohen Koagulationspunkt von allen andern Eiweissarten unterschied. Dasselbe koagulierte bei 0,5 % Kochsalzlösung erst bei 97 und 98°. Bei 100° war die Koagulation noch nicht beendet. Erst bei stärkeren Salzkonzentrationen (besonders in Erdalkalien) wurde das Ende der Koagulation auf 100° herabgedrückt. Auch die Fällungsgrenze mit Ammonsulfat zeigte geringe aber doch Differenzen gegen die des normalen Serumalbumins. Bei der hydrolytischen Haltung nach E. Fischer enthielt es 35 % Glutaminsäure. Diaminosäuren waren nur sehr spärlich vertreten. Wolff untersuchte ferner zwei Ödemflüssigkeiten Karzinomatöser — in einem fand er 1 % Aminosäure — unter denen Leucin mit Sicherheit sich feststellen liess. Die andere enthielt einen basischen Körper, der noch nicht aufgeklärt ist.

Deutlichere Unterschiede ergaben die Analysen, welche Bergell und Dörpinghaus (44) aus Mammakarzinom und Lebermetastasen, die sie pulverisiert hatten, erhielten. Die Unterscheidung der Eiweisskörper geschah nach der Untersuchung ihrer chemisch bekannten Bausteine, der Aminosäuren, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil dies chemisch charakterisierte Körper sind, die Eiweissstoffe selbst aber bisher nicht. Die von Bergell und Dörpinghaus erhaltenen Pulver enthielten etwa 85 bis 90 % Eiweiss. Um die nativen Eigenschaften nicht allzu sehr zu verändern, wurde die Isolierung bei tiefer Temperatur und unter Vermeidung der Anhydrisierung vorgenommen. Sie erhielten eine Gesamtmenge an Estern 60—70 % des Ausgangsmaterials, und sie fanden als wesentliches Ergebnis ein Überwiegen von Aminosäuren, deren Ester zu den höher siedenden Fraktionen gehörten. Das Ergebnis war: das Karzinomeiweiss ist ausgezeichnet durch einen hohen Gehalt an Alanin, Glutaminsäure, Phenylalanin, Asparaginsäure, welche jede in Mengen zwischen 5—10 % vorhanden sind. Auffällig ist ferner ein hoher Gehalt von Diaminosäuren, in denen ein Drittel des vorhandenen Stickstoffs enthalten zu sein scheint. Wichtig ist im Gegensatz zu anderen tierischen Geweben der relativ geringe Gehalt an Leucin. Derselbe überstieg nicht 5—6 %, während in den anderen tierischen Geweben 20 % und darüber gefunden wurden. Die Menge der unter 100° bei stark vermindertem Druck siedenden Ester scheint überhaupt gering zu sein. Unter ihnen stellt das Alanin die grösste Menge dar. Auch Abderhalden (45) hat bei einer Analyse von Leberkarzinom 15 % Glutaminsäurechlorhydrat gefunden. Neuberg konnte hingegen keinen wesentlichen Unterschied in

den Abbauprodukten beim Krebseiweiss gegenüber anderem Eiweiss konstatieren. Offenbar verhalten sich die einzelnen Fälle von Krebs verschieden. Vielleicht ist die Abartung in dem Krebsgewebe bei den verschiedenen Krebsformen eine verschiedene.

Ferner unterscheiden sich die Krebseiweisspulver durch ihr auffallendes Verhalten gegenüber den Fermenten von anderen Geweben. Über die Vermehrung des autolytischen Ferments in der Krebsgeschwulst haben wir bereits gesprochen. Wolff und ich (46) fanden, dass die Krebstumoren sich der Pepsinsalzsäure gegenüber häufig anders verhielten als das gesunde Gewebe. Von 9 von uns untersuchten Tumoren wurden fünf überhaupt nicht von Pepsinsalzsäure angegriffen, einer ausserordentlich langsam, die übrigen drei dagegen rasch. Wir glaubten erst, dass in den Tumoren Stoffe gebildet werden, die das Pepsin schädigen. Auch war der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass vielleicht das Pepsin durch Bindung an irgend welche Stoffe in ähnlicher Weise unwirksam gemacht würde, wie die Toxine durch die Antitoxine. Traf aber eine dieser Annahmen wirklich zu, so musste die filtrierte Lösung der Tumoren nicht mehr fähig sein zu verdauen. Indessen überzeugten wir uns durch daraufhin angestellte Versuche, dass die filtrierten Lösungen in kurzer Zeit (10 bis 24 Stunden) Kaninchenleber sowohl wie Eiweiss völlig zu lösen vermochten. Dagegen zeigte sich, dass alle fünf Tumoren, welche garnicht von der Pepsinsalzsäure angegriffen wurden, von Trypsin leicht verdaut wurden. Dieses Verhalten beruht auf der Zusammensetzung der Krebseiweisskörper, denn diese Untersuchungen wurden von Bergell und Dörpinghaus an den aus Krebstumoren dargestellten Eiweisskörpern bestätigt. Es zeigte sich eine starke Resistenz gegen Pepsinsalzsäure und eine Leichtverdaulichkeit durch Trypsin. Diese Befunde wurden Veranlassung zu einer Trypsintherapie des Karzinoms.

Ferner ist an einem milchweissen Ascites bei einem Krebskranken von H. Wolff festgestellt worden, dass die milchweisse Farbe des Ascites nicht beruhte auf dem Lecitingehalt, sondern auf einer Verbindung zwischen Cholestearinölsäureester mit Euglobulin. Es kann vielleicht hier auch erwähnt werden, dass das Melanin aus dem Melanosarkom sich anders verhält in seiner Zusammensetzung als sonst im Tierkörper gefundenes Melanin. Es lieferte bei der Kalischmelze kein Skatol, dagegen zeigte sich eine leichte Abspaltbarkeit von Blausäure (46).

Aus diesen Untersuchungen der Krebstumoren geht hervor, dass dieselben häufig sich aus Eiweisskörpern zusammensetzen, die in ihrem Aufbau von den Eiweisskörpern anderer Gewebe verschieden sind und die von den verdauenden Fermenten des Tierkörpers in anderer Weise angegriffen werden als die übrigen tierischen Eiweisskörper. Weiter ist bewiesen, dass das Krebsgewebe selbst Eigenschaften besitzt, welche

bisher in einem normalen Gewebe nicht gefunden wurden, nämlich die Eigenschaft der Heterolyse. Aus diesen Gründen halten wir die Ansicht für widerlegt, dass die Krebszelle einfach eine unververänderte Epithelzelle ist. Es ist bewiesen, dass die Krebszelle in besonderer Weise zusammengesetzt ist, was ihr auch besondere biologische Eigenschaften zuweist. Wie diese Veränderung der Epithelzelle stattgefunden hat, ob durch einen Parasiten oder anderswie, darüber sagt die Chemie nichts. Es dürfte hier noch einmal daran erinnert werden, dass Ribbert die Anschauung ausgesprochen hat, dass das umgebende Gewebe die Epithelzelle nicht mehr im Zusammenhang halten kann, dass sie dann zu wuchern anfängt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass dies richtig ist, wenn man sich das Auftreten von heterolytischen Fermenten in den Epithelzellen als das Primäre vorstellt. Zerfallen einzelne von solchen Epithelzellen, so kann das umgebende Gewebe von dem heterolytischen Ferment angegriffen werden und damit eine Möglichkeit für das Wachstum der Krebszellen geschaffen werden. Ein solcher Modus scheint bei den Transplantationen der Krebse zu existieren, denn wir sehen den Krebs schlecht angehen, wenn wir einfach Krebsstücke in die Bauchhöhle versenken, am besten gelingen uns vielmehr diese Versuche, wenn wir mit noch erhaltenen Zellen zu gleicher Zeit zerriebenes Zellmaterial überpflanzen. In dem zerriebenen Material befindet sich das heterolytische Ferment in Lösung; dieses kann das umgebende Gewebe angreifen, d. h. seine Widerstandsfähigkeit schwächen. Möglicherweise erklärt sich so das infiltrative Wachstum der bösartigen Geschwülste.

C. Neuberg (39) hat ferner das Nukleoproteïd aus dem Leberkrebs dargestellt, bisher hat die Untersuchung desselben, die noch nicht abgeschlossen ist, noch keine charakteristischen Unterschiede gegenüber andern Nukleoproteïden ergeben. Bei der Spaltung mit 10 % Schwefelsäure waren Orthophosphorsäure, reduz. Pentose, sowie Purinbasen nachweisbar. Doch sind die Untersuchungen noch im Gange.

D. Spezieller Stoffwechsel der Krebskranken.

1. Die Chlorausscheidung.

Wir haben oben schon erwähnt, unter welchen Bedingungen es zu einem Eiweisszerfall bei Krebskranken kommt. Es ist noch nötig, der anderen Stoffwechselprodukte bei Krebskranken zu gedenken. Es wäre ja möglich, dass diese für die Diagnose und Prognose der Krebskrankheit etwas Besonderes darbieten. Solange wie über den Krebs gearbeitet ist, hat man auch dem Stoffwechsel der Chloride Beachtung geschenkt. Die alten Arbeiten von Vogel (47) und anderen kommen zu dem Ergebnis, dass die Chloride

beim Krebs verringert sind. Am weitesten geht wohl hierin Jaccoud (48), welcher in einem Falle von Magenkarzinom 0,7 bis 0,86 g Kochsalz pro Tag fand und deshalb glaubte, dass die Verminderung der Chlorausscheidung als etwas pathognomisches für den Magenkrebs zu betrachten sei, und differential-diagnostischen Wert anderen Magenkrankheiten gegenüber habe. Dies ist schon deshalb falsch, weil Gluzinski (49) auch bei einer hochgradigen gutartigen Pylorusstenose mit bedeutender Magenektasie eine erhebliche Verminderung der Chlorausscheidung nachzuweisen imstande war. Kommt es bei solchen Magenektasien zu starker Salzsäureproduktion mit Erbrechen, so dass die Salzsäure nicht in den Darm gelangt, und somit nicht wieder resorbiert wird, so findet ebenfalls Verminderung der Chloride im Harn statt. Wir wissen ferner, dass beim Hunger nur Spuren der Chloride im Harn erscheinen, und wir werden deshalb bei allen Magenkranken mit verminderter Nahrungsaufnahme auch eine verminderte Chlorausscheidung erwarten.

Sticker und Hübner (50) fanden bei einem Krebskranken, der an exulzeriertem Pyloruskarzinom mit Insuffizienz des Pylorus und Magenerweiterung mit starkem Erbrechen litt, zwischen 1,29 und 1,80 g Chloride pro Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen, während bei einer Kranken mit stenosierendem Pyloruskarzinom und Magenerweiterung, aber ohne Erbrechen und Durchfälle zwischen 7,35 und 13,28 g Chloride pro Tag bei gleicher Ernährung ausgeschieden wurden. Dieselbe Ernährung hatte bei einer sonst gesunden an Psychose leidende Person eine zwischen 13,5 und 20,4 g Chloride schwankende Ausscheidung zur Folge. Wir sehen also, welche Bedeutung das Erbrechen für die quantitative Ausscheidung der Chloride hat, trotzdem ist diese starke Verminderung der Chloride bei Magenkarzinom auffallend, da beim Magenkarzinom die HCl im Magen fehlt. Es kann also dieser Umstand nicht die einzige Ursache für die Verminderung der Chloride sein. Sticker und Hübner schliessen sich daher der später ausführlich erwähnten Anschauung von Beneke (57) an, der in einer Verminderung der Chloride etwas für den Krebs spezifisches sieht. Cario und Stroh (55) geben an, dass bei Magenkranken sich eine Verminderung der Kochsalzausscheidung im Harn als regelmäfsiger Begleiter der chronischen Hypersekretion mit Magenektasie und als häufiger Begleiter des Carcinoma pylori mit darniederliegender Saftsekretion findet. Da in beiden so entgegengesetzten Krankheitsbildern gleich starke Verminderung durch Chloride im Harn zur Beobachtung kommt, so muss nach Stroh der Behinderung der Resorption, welche das eine Mal grösser, das andere Mal geringer sein kann, der entscheidende Einfluss dabei zuerkannt werden. Auch Friedrich Müller fand die Kochsalzausscheidung bei Krebskranken meist verringert. Es handelte sich in seinen Fällen um vorgeschrittene, bald zur Sektion gekommene Fälle. Da nun Friedrich Müller gleich-

falls bei abstinierenden Gesunden eine starke Verminderung der Kochsalzausscheidung gefunden hatte, so ist zwar ein Teil der verminderten Kochsalzausscheidung sicherlich auf die verminderte Kochsalzaufnahme zu beziehen gewesen, dennoch sind unter seinen Fällen einige, wo trotz der Nahrungs zufuhr die Kochsalzausscheidung nicht einmal der in der Nahrung enthaltenen entsprach, sondern noch geringer war. Für FRIEDRICH MÜLLER (51) ist die Verminderung der Chloride ein Zeichen, dass an Chlorid armes Organeiweiss, nicht zirkulierendes Eiweis, zum Zerfall gelangte. Aus der Steigerung des Eiweisszerfalles und der Verminderung der Chloride folgert er eine gewisse Analogie zwischen der Krebskachexie und dem fieberhaften Prozess. F. RÖHMANN (56) meint, dass infolge des Zerfalles stickstoffhaltiger Gewebe ein Teil des organischen Eiweisses zu zirkulierendem wird. Dieses bindet eine gewisse Menge des in der Nahrung aufgenommenen Kochsalzes, und somit wird ein Teil des aufgenommenen Kochsalzes retiniert. BENEKE (57) sucht die Retention der Chloride in der Krankheit selbst, nach ihm sind die Karzinomatösen ausgezeichnet durch eine an Chloralkalien arme und an Erdphosphaten reiche Konstitution. Davon ist nun gar keine Rede. GÄRTIG (27) konstatierte bei einem Oesophaguskarzinom an 9 Tagen Chlorgleichgewicht. LAUDENHEIMER (58) stellte das Gleiche bei 2 Krebskranken fest. LAUDENHEIMERS Ergebnisse sind wegen der genauen Gegenüberstellung der Kochsalzeinfuhr und -Ausfuhr von besonderer Bedeutung. Es wurde die tatsächliche Kochsalzzufuhr mit der Nahrung sowie die Ausscheidung durch Harn und Kot bestimmt. In diesen beiden Versuchen zeigt die Chlorausscheidung verglichen mit der -Einnahme kein in wesentlichen Punkten von der physiologischen Norm abweichendes Verhalten. In zwei anderen Fällen, die ein nicht normales Verhalten der Sekretionsorgane darboten, ergab sich eine ziemlich beträchtliche Verminderung der Kochsalzausscheidung im Verhältnis zur Aufnahme. In einem fünften Falle liess sich jedenfalls eine irgendwie ausgesprochene Abweichung vom normalen Verhalten nicht konstatieren. LAUDENHEIMER kommt zu dem Schlusse, dass für das Verhalten der Chlorausscheidung im Verhältnis zur Einnahme eine charakteristische im Wesen der karzinomatösen Erkrankung begründete Veränderung nicht nachzuweisen ist. Als einzige Ursache der verminderten Ausscheidung der Chloride sieht LAUDENHEIMER die Wasserretention an, welche keinesfalls in den eigentümlichen spezifischen Verhältnissen des karzinomatösen Gesamtstoffwechsels zu suchen ist, sondern nur ein azzidentelles Moment bei dieser Krankheit darstellt. Er kommt zu dem Ergebnis, es finde sich Wasserverlust und Salzverlust des Körpers auf der einen Seite, Wasserretention und Kochsalzretention auf der andern. Auch SCHÖPP (52) sucht eine Erklärung für die starke Verminderung der Chlorausscheidung in einzelnen Krebsfällen darin, dass die bei der Ulzeration der Geschwulst entstehenden jauchigen

Sekrete Kochsalz enthalten. Er fand in denselben bis 1,15 % Kochsalz. Während bei zwei Patienten mit Uteruskarzinom, bei welchen reichlicher Ausfluss aus dem zerfallenen Uteruskarzinom bestand, SCHÖPP diese Chlorretention feststellen konnte, fand er im Gegenteil einen durchschnittlichen Überschuss an Kochsalz 0,573 g pro Tag bei einem Magenkrebskranken, ferner einen solchen in einem Fall von Peniskarzinom von 0,568 g NaCl pro die und ein völliges Gleichgewicht zwischen Chlorzufuhr und -Ausfuhr bei einer Kranken mit Mammakrebs. MORACZEWSKI sucht die Chlorretention in der Anämie. BOHNE (53) fand insbesondere bei komatösen Krebskranken eine Kochsalzretention; bei einer Aufnahme von 6,2 bis 6,4 g Kochsalz pro Tag sah er bei einer solchen Kranken 3—4 g Chlornatrium pro die retiniert werden. SETTI wiederum findet immer die Chlorausscheidung gering im Vergleich zur Chloraufnahme. Die Untersuchungen, die nun BRAUNSTEIN (35) auf dem Institut für Krebsforschung zur Aufklärung dieser von den verschiedenen Autoren im verschiedenen Sinne beantworteten Frage angestellt hat, ergaben Folgendes. In den 10 Fällen, welche BRAUNSTEIN untersucht hat, achtete er auf das Verhältnis der gesamten Stickstoffausscheidung zur gesamten Kochsalzausscheidung. Dasselbe ist normalerweise 1 : 1. Unter gewissen Umständen können allerdings sehr erhebliche und von der Kochsalzzufuhr mehr oder weniger unabhängige Verschiebungen in der Kochsalzausscheidung durch den Harn vorkommen, namentlich bei akuten fieberhaften Erkrankungen, bei Nephritiden, bei unkompensierten Herzfehlern, bei Magen- und Darmkrankheiten. Ferner kann noch die Kochsalzausscheidung durch die Zurückhaltung desselben im Körper bei Exsudaten, Hydrops und Ascites sich verändern. FRIEDRICH MÜLLER (54) hat vor kurzem darauf hingewiesen, dass nach seiner Anschauung der Organismus die Tendenz hat, seine Körperflüssigkeiten in der Konzentration von physiologischer Kochsalzlösung zu erhalten. Wenn das der Fall ist, so würde sich erklären, dass gleichzeitig mit der von v. LEYDEN festgestellten Wasserretention bei fieberhaften Krankheiten eine Kochsalzretention statthat, und es würde dann auch die Anschauung von LAUDENHEIMER zu Recht bestehen, dass die Chlorausscheidung durch den veränderten Wasserreichtum des Körpers beeinflusst wird. So konnte derselbe bei 2 Krebsfällen, die eine ziemlich beträchtliche Verminderung der Kochsalzausscheidung im Verhältnis zur -Aufnahme zeigten, eine Wasserretention im Körper nachweisen, und er behauptet, dass die Wasserretention die einzige Ursache der verminderten Ausscheidung der Chloride ist. Einen solchen Zusammenhang konnte auch BRAUNSTEIN konstatieren. Er gab einem Karzinomatösen Diuretin bei derselben Nahrungszufuhr und sah nach 24 Stunden mit der Harnsekretion auch die Kochsalzausscheidung steigen. Es hat also nur einen sehr bedingten Wert, absolute Werte der Chloride anzugeben; wir müssen sie vergleichen mit des Stickstoff-

ausscheidung, um zu sehen, ob die Retention der Chloride etwas für den Krebs Pathognomisches ist. Wir müssen also dieses Verhältnis berücksichtigen, wenn wir entscheiden wollen, ob der Quotient Chloride dividiert durch Stickstoff beim Krebs eine Änderung erfährt im Vergleich zu anderen Erkrankungen. BRAUNSTEIN sah folgendes Resultat:

	I. Chloride (im Harn und Kot)	II. Stickstoff (im Harn und Kot)	III. Verhältnis der Chloride zum Stickstoff
1. Carcinoma oesophagi	5,6 g	6,5 g	1 : 1,1
2. „ „	10,8 „	9,2 „	1 : 0,9
3. „ i. d. Gallenblase . . .	8,3 „	7,9 „	1 : 1,0
4. „ ventriculi	10,4 „	8,0 „	1 : 0,8
5. „ „	9,6 „	8,2 „	1 : 0,8
6. „ oesophagi	7,8 „	7,8 „	1 : 0,9
7. „ recti et vaginae . . .	8,9 „	6,8 „	1 : 0,8
8. „ ventriculi	8,5 „	10,6 „	1 : 1,2
9. „ oesophagi	3,7 „	10,3 „	1 : 2,8
10. „ „	0,6 „	14,8 „	1 : 23,7

In diesen Fällen sehen wir mit Ausnahme von Fall 9 und 10 überall ein normales Verhältnis. Es sind das die beiden einzigen Fälle, die kurz nach der Untersuchung zum Exitus kamen, also sehr vorgeschrittene Fälle. Die Sektion ergab im Fall 9 ein gangränöses putrides Karzinom des Oesophagus, eine Bronchopneumonie beider Seiten, Bronchitis, Pleuritis und Nieren- und Milzatrophie. Im 10. Falle ergab der Sektionsbefund ein Oesophagus-Karzinom des unteren Teiles, Pneumonie beider Unterlappen, eitrige, fibrinöse Perikarditis, circumscripte Peritonitis, Blutung im Magen und in der Darmschleimhaut. Die Fälle von FRIEDRICH MÜLLER, in denen eine starke Verminderung der Kochsalzausscheidung gegenüber der Stickstoffausscheidung gefunden wurde, sind alle sehr weit vorgeschrittene Fälle. Sie kamen entweder bald zum Tode oder waren sehr vorgeschritten. Es ist daher sicher, dass etwas Charakteristisches und Spezifisches für den Chlorstoffwechsel beim Karzinom keineswegs in der Kochsalzausscheidung gelegen ist, wie dies schon LAUDENHEIMER betonte. Findet sich eine solche, so findet sich auch immer eine Komplikation (v. NOORDEN), sei es verminderte Nahrungsaufnahme, sei es Pneumonie oder febrile Prozesse, sei es Nephritis oder Hydrops, auf welche die verminderte Chlorausscheidung zu beziehen ist. Auch auf die Bedeutung der Oedeme für die Chlorretention hat schon LAUDENHEIMER hingewiesen, sowie auf die Tatsache, dass nicht bei jeder Nephritis eine Chlorretention statthat. Ferner mag auch bei verjauchten und sezernierenden Tumoren der hohe Kochsalzgehalt

dieser Sekrete mit in Betracht gezogen werden. Die alte Auffassung, dass für den Aufbau des Tumors NaCl retiniert wird, dürfte wohl kaum in Frage kommen; so schnell wachsen die Tumoren nicht, dass von einem zum andern Tage merkliche Mengen NaCl hierzu gebraucht würden. BRAUNSTEIN will sogar annehmen, dass bei genügender Harnsekretion bei Krebskranken eher eine Chlorvermehrung als eine -Verminderung zu konstatieren ist, denn unter fünf von seinen Fällen zeigten drei, die mit einer genügenden Harnsekretion verliefen, einen geringen Überschuss an Chloriden. Auch SCHÖPP (52) hat zwei solcher Fälle beschrieben; desgleichen hat FR. MÜLLER einen solchen beobachtet. SCHÖPP erklärt diese Tatsache durch Schwund der Körperkräfte, ferner durch starken Zerfall organischer Gewebe. Dadurch werde das Blut reicher an Salzen und entleere sich seines Überschusses durch den Nierenapparat. Aus der Verminderung der Chloride lässt sich prognostisch der Schluss ziehen, dass je ausgesprochener der Grad der Unterernährung einerseits ist, andererseits das Hochmafs des Protoplasmazerfalls, desto grösser wird auch das Missverhältniss zwischen Cl-Gehalt und Stickstoff-Gehalt. Dagegen wird bei solchen Karzinomen, wo der pathologische Eiweisszerfall noch nicht im lebhaften Fortschritt begriffen und wo bei starker Nahrungsaufnahme verhältnismäfsig viel Nahrungseiweiss, verhältnismäfsig wenig Organeiweiss zersetzt wird, die normale Proportion aufrecht erhalten bleiben (v. NOORDEN).

2. Ausscheidung der Phosphorsäure.

Was die Phosphorsäure anbelangt, so fand FRIEDRICH MÜLLER dieselbe in den meisten Fällen vermehrt, namentlich in denjenigen Fällen, in welchen die Nahrungszufuhr eine geringe war. Nur in einem Falle von Carcinoma penis war keine Vermehrung der Phosphorsäure zu konstatieren. Die Menge derselben war nur so gross, wie man sie bei gesunden Menschen unter günstigem Ernährungsdurchschnitt antrifft. In den Fällen von BRAUNSTEIN war die Phosphorsäureausscheidung, wenn es zum Exitus kam, relativ am höchsten. Wir sehen hier in einem Falle von Carcinoma oesophagi eine Ausscheidung von durchschnittlich 0,59 Kochsalz, einer Ausscheidung von 1,67 Phosphorsäure gegenüber. In dem andern Falle, der gleichfalls tödlich endete, Fall 9, in BRAUNSTEINS Tabelle Fall 8, 1,2 g Chloride und 1,4 g Phosphorsäure. Im allgemeinen geht die Ausscheidung der Phosphorsäure derjenigen des Stickstoffs parallel. So kommt es, dass auch beim hungernden Krebskranken sehr hohe Phosphorsäurewerte erreicht werden. So konstatierte CARIOS bei einem Kranken mit Oesophaguskarzinom, der fast keine Nahrung mehr aufnahm, 2,9 g P_2O_5 und 15,1 g Stickstoff. Zu ähnlichem Resultaten gelangte FR. MÜLLER. Während beim

vollernährten Menschen das Verhältnis $P_2O_5 : N = 1 : 7$ ist (Verhältnis der P_2O_5menge : N im Muskelfleisch), fand Carios 1 : 3,1 und 1 : 3,9. Es beweist dies, dass bei der Krebskachexie, neben dem Muskelgewebe ein phosphorreiches, vielleicht Knochengewebe zerfällt (v. Noorden).

3. Demineralisation.

In neuerer Zeit hat Robin (59) bei der Tuberkulose der Demineralisation seine Aufmerksamkeit geschenkt. Er versteht darunter eine Verarmung des Organismus an Mineralsalzen, die sich dadurch kund tut, dass im Harn eine Zunahme der Mineralstoffe vorhanden ist im Verhältnis zur gesamten Trockensubstanz. Nach den Untersuchungen von Robin übersteigt bei Gesunden das Verhältnis der Trockensubstanz zu den Mineralbestandteilen des Urins nicht 100:30. Er nannte diese Zahl den Koeffizienten der Demineralisation. C. Lewin (60) hat auf der Abteilung für Krebsforschung die Trockensubstanz nach der Methode von Huppert bestimmt und an 11 Patienten mit verschiedensten Karzinomen Untersuchungen angestellt unter Berücksichtigung der Stickstoff- und Ascheaufnahme der Nahrung. Er kommt dabei zu dem Ergebnis, dass es nicht angängig ist, wie Robin das tut, aus der Grösse des sogenannten Koeffizienten der Demineralisation, also des Verhältnisses von Trockensubstanz zu Mineralsalzen im Urin irgend welche Schlüsse auf eine positive oder negative Bilanz des Mineralstoffwechsels zu ziehen. Das Verhältnis von Trockensubstanz zu Mineralsalzen kann sehr niedrige Werte ergeben, obwohl die Ausscheidung der Mineralsalze im Urin und Kot die Nahrungszufuhr weit übersteigt. Andrerseits haben wir einen hohen Prozentsatz der Trockensubstanz an Mineralsalzen gefunden, ohne dass die Ausfuhr der Salze gegenüber der Zufuhr vermehrt erscheint. Lewin kommt also zu dem Ergebnis, dass der Koeffizient der Demineralisation bei der Beurteilung des Mineralstoffwechsels der Karzinomatösen absolut keine Rolle spielt. Alle Karzinomatösen mit Stickstoffverlust, also mit Kachexie, zeigen Demineralisation, also Verlust der Gewebe an Salzen. Diejenigen Fälle aber, bei denen die Demineralisation fehlte, zeigten auch keinen Stickstoffverlust und setzten sogar Stickstoff an. Wenn nun auch zwei nicht kachektische Karzinomatöse mit Stickstoffansatz die Demineralisation darboten, so kann daraus vielleicht gefolgert werden, dass in dem Auftreten der Demineralisation ein Frühsymptom der Kachexie liegt, die denn auch in einem der Fälle bald eintrat. Die Demineralisation ist nach Lewin ein zum Bilde der Kachexie gehöriger Vorgang, der sich in natürlicher Weise erklärt aus dem Verlust der Gewebe an Mineralstoffen und insofern auch nichts Gleichgültiges für den Organismus darstellt. Er macht aber nicht etwas besonderes der Krebskachexie aus, da er sich auch bei allen anderen kachektischen Erkrankungen findet, sondern ist nur ein Zeichen irgend einer Kachexie.

4. Urobilinurie.

Friedrich Müller fand bei Karzinom zumeist eine sehr starke Urobilinurie und bezeichnet die Krebskrankheit als eine Krankheit, welche gewöhnlich mit hoher Urobilinausscheidung verläuft. Auch Gerhardt schliesst sich dieser Anschauung an. von Noorden fand den Urobilingehalt des Harns besonders hoch in 19 von 30 Karzinomfällen, welche die verschiedensten Organe betrafen, aber keinen Ikterus machten. G. Hoppe-Seyler (62) beobachtete hingegen ziemlich niedrige Werte. Katz (63) fand in einem Falle von Leberkarzinom eine starke Urobilinurie, während bei einem Kranken mit Magenkrebs der Harn frei von Urobilin war. Grimm (64) konstatierte bei einem Falle von Karzinoma penis mit Lymphangitis selbst während des hohen Fiebers mäfsigen Gehalt an Urobilin. Nach dem Abfiebern war einige Tage der Gehalt an Urobilin vermehrt, dann verschwand er. Bei einem andern Krebskranken mit Carcinoma ventriculi und hochgradiger Kachexie, dessen Leber mit Karzinomknoten durchsetzt war, wurde ein hoher Urobilingehalt von 0,1 bis 0,5 g gefunden. Ante mortem war der Harn ganz frei von Urobilin. Ich habe dann besonders bei Magen-, Darm- und ulzeriertem Karzinom vermehrte Urobilinurie gefunden, in anderen Fällen von Karzinom sah ich sie manchmal vollständig fehlen. Da wir nun wissen, dass die Urobilinausscheidung bei einzelnen fieberhaften Erkrankungen Pneumonie, Pyämie, Scharlach eine sehr starke ist, ferner bei Leberkrankheiten, sowie bei Resorption grösserer Blutungen, so müssen wir uns immer fragen, ob in denjenigen Fällen, in denen wir eine vermehrte Urobilinausscheidung gefunden haben, nicht auch eine Komplikation des Karzinoms mit Fieber, Blutungen resp. Erkrankung der Leber vorhanden gewesen ist. Ich habe daher durch Braunstein diese Frage im Krebsinstitut einer neuen Untersuchung unterwerfen lassen. Braunstein hat 22 Fälle von Karzinom untersucht und ist dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen. Von 10 Fällen mit Magenkarzinom fand sich nur in 3 Fällen eine starke Urobilinausscheidung im Harn; in einem Falle war zwar an einigen Tagen eine ziemlich starke Urobilinurie vorhanden, die aber bald vollständig verschwand. Die 3 Fälle mit hohem Urobilingehalt sind zur Sektion gekommen. Es ergab sich, dass neben dem Magenkarzinom in einem Falle Metastasen im Oesophagus, Peritoneum, in der Blase, im Rektum und im Uterus sich befanden, im zweiten Falle eine kroupöse Pneumonie, im dritten Falle Verkalkung der Lungen, Echinokokkus, Gallensteine und Bronchopneumonie. Da nun alle Autoren übereinstimmend melden, dass unter den fieberhaften Erkrankungen die Pneumonie diejenige ist, bei der wir die stärkste Urobilinurie finden, während unter den nicht fieberhaften Affektionen die Leberkrankheiten solche sind, welche mit starker Urobilinurie einhergehen, so

müssen wir wohl die Urobilinurie in den drei Fällen von Magenkarzinom, in welchen sie vorhanden war, auf solche Komplikationen beziehen. Dieselben Verhältnisse fanden sich auch beim Oesophaguskarzinom. In 5 Fällen von Oesophaguskrebs war in 2 Fällen der Harn urobilinfrei und nur 2 Fälle zeigten stets eine starke Urobilinurie. Das sind diejenigen Fälle, in denen bei der Obduktion in dem einen Falle eine Pneumonie und putride Bronchitis, in dem andern eine Pneumonie beider Unterlappen und Hämorrhagie im Magen und Darm gefunden wurde. In einem Falle von Gallenblasenkarzinom war solange keine Urobilinurie vorhanden, als der Krebs nur die Gallenblase befallen hatte. Als er aber auf die Leber übergriff, stellte sich sofort eine ziemlich starke Urobilinurie ein. Ein zweiter Fall von Leberkarzinom, den wir beobachteten, und der zur Obduktion kam, ging einher mit starkem Ikterus und starker Ausscheidung von Gallenfarbstoff. Urobilin konnte in diesem Falle nicht nachgewiesen werden. Die Sektion ergab ausser Leberkarzinom ein Karzinom des Rektums und der Lunge. Die Gallengänge waren teilweise verstopft, teilweise komprimiert, so dass eine Gallenabsonderung in den Darm kaum möglich war. Eine gleiche Beobachtung haben auch schon Friedrich Müller und Dietrich Gerhardt (65) gemacht, die nur dann bei Leberkarzinom eine starke Urobilinurie fanden, wenn die Gallengänge frei waren. Sie konnten aber daneben auch immer noch Gallenfarbstoff im Harn nachweisen. Negativ war die Urobilinausscheidung in einem Falle von Gallenblasenkarzinom, das nicht kompliziert war, ferner in Fällen von Peritonealkarzinom, Uteruskarzinom, Carcinoma recti et vaginae. Bei einem Fall von Lungenkarzinom bestand eine deutliche Urobilinurie, die auf den stark hämorrhagischen Charakter der pleuritischen Exsudate zu beziehen war. Das Ergriffensein der Leber, das Zutreten von Fieber, Blutungen und namentlich vom Pneumonie sind es, welche die Bedingungen für das Entstehen einer starken Urobilinurie abgeben. Es gelten also für die Ausscheidung des Urobilins bei Krebs dieselben Skalen, die überhaupt für die Urobilinausscheidung zutreffen.

Für die Prognose und Diagnose des Krebses ist aber der Urobilingehalt des Harns insofern von Wichtigkeit, als er auf pneumonische Affektion, Hämorrhagieen, Eiterungen oder Befallensein der Leber hinweist.

5. Die aromatischen Körper.

In gewisser Weise lässt sich auch die Ausscheidung der aromatischen Substanzen für die Beurteilung der Krebskrankheit mit heranziehen. Von den aromatischen Substanzen steht es fest, dass dieselben in erster Linie entstehen bei der Fäulnis der Eiweisskörper. Die Frage, ob auch bei einem vermehrten Eiweisszerfall unter bestimmten Bedingungen eine Bildung von

aromatischen Körpern im Organismus stattfinden könne ohne bakteriellen Einfluss, wird nicht von allen Forschern einheitlich bejaht. Während Jaffé (66), Ellinger (67) und ihre Schüler nur die Fäulnis als Quelle der aromatischen Substanzen gelten lassen, bin ich (70) mit Lewin (68) und Rosenfeld (69) wiederholt dafür eingetreten, dass unter Umständen auch der pathologische Eiweisszerfall zur Bildung aromatischer Produkte führt. Ich will bei dieser Gelegenheit nicht diese ganze Frage aufrollen, sondern nur betonen, dass nicht immer die Menge der ausgeschiedenen aromatischen Substanzen bei verjauchtem Krebs eine vermehrte zu sein braucht und dass von einer Übereinstimmung von Fäulnisintensität und Quantität der aromatischen Körper keine Rede ist. So berichtet Scholz (71), ein Schüler Ellingers, von einem Falle von geschwürigem Gesichtskarzinom mit starker Zersetzung, wo keine Indikanvermehrung sich zeigte. Allerdings ist es möglich, dass in diesem Falle wie das von Brieger (72) und mir (73) betont worden ist, an Stelle der Indolbildung eine Phenolbildung stattgefunden hat, welche vikariierend für einander eintreten können. Auch beim hungernden Menschen hat man beobachtet [Friedrich Müller (74), Tuczek (75) und ich], dass grosse Mengen von Phenol ausgeschieden werden, in einem Falle 112—127 mg an Stelle von ca. 30—50 mg, während Indikan bei solchen Hungernden nur in Spuren nachzuweisen ist. Diese, sowie die von mir in einem Falle von Ikterus katarrhalis festgestellte Tatsache beweisen, dass weder die Summe der Ätherschwefelsäuren allein mafsgebend ist für die Bildung der aromatischen Substanzen, da sie weder diejenige Menge, welche an Glykuronsäure gebunden ist, umfasst, noch die Menge des Phenols und Indikans allein. Wollen wir etwas über die Menge der aromatischen Substanzen sagen, so müssen wir die drei Faktoren, Phenol, Indikan und Ätherschwefelsäure zusammen berücksichtigen. Lewin meint, man müsse noch die Grösse der Stickstoffausscheidung in Betracht ziehen; denn bei einem Menschen, bei welchem durch grosse Nahrungsaufnahme verhältnismäfsig viel fäulnisfähiges Material im Darm der Zersetzung unterliegt, ist die Menge der ausgeschiedenen aromatischen Substanzen natürlich eine grössere als bei solchen Leuten, bei denen mit einer geringen Nahrungszufuhr die Intensität der Darmfäulnis herabgesetzt ist. Für den Gesunden rechnet Lewin bei 11—15 g Stickstoffausscheidung pro Tag eine Ausscheidung von ca. 50 mg Phenol als normal. Friedrch Müller fand auch in seinen Fällen eine vermehrte Phenolausscheidung. Es handelte sich bei seinen Fällen um sehr vorgeschrittene, mit erheblicher Kachexie einhergehende Krebsfälle. In den Fällen, welche Lewin untersuchte, fand er stets dann eine vermehrte Phenolausscheidung, wenn zu gleicher Zeit eine vermehrte Stickstoffausscheidung da war, resp. eine Kachexie, wie die negative Stickstoffbilanz, bewies. Im ersten Falle von Magenkarzinom war die Stickstoffbilanz, das heisst die Mehrausscheidung

gegenüber der Aufnahme pro Tag im Durchschnitt minus 1,53 g, die Phenolausscheidung betrug 116,63 g. Indikan war sehr stark vermehrt. Im zweiten Falle von Magenkarzinom war die Stickstoffbilanz minus 3,81 g, Phenolausscheidung 106,5 mg, Indikan 51,8 mg. Es war also Indikan und Phenol stark vermehrt. Im dritten Falle handelte es sich um ein Mammakarzinom. Die Stickstoffbilanz war minus 1 g, die Phenolausscheidung 88,16 mg, Indikanausscheidung 65,2 mg, arom. Oxysäuren 80,3 mg auf $^1/_{10}$ Normallauge berechnet. Im vierten Falle, einem Uteruskarzinom, betrug die Stickstoffbilanz minus 0,62 g pro die, die Phenolausscheidung war 112,34 mg, die Indikanausscheidung 18,59 mg, die Ausscheidung der Oxysäuren 92,4 $^1/_{10}$ NaOH sättigend. Es war also hier eine vermehrte Phenolausscheidung, vermehrte Ausscheidung der Oxysäuren, dagegen eine normale Indikanmenge vorhanden. Im fünften Falle, Magenkarzinom, betrug die Stickstoffbilanz pro die minus 0,7 g, Phenolausscheidung 125,3 mg, Indikan 59,06 mg, Oxysäuren 97,33 $^1/_{10}$ NaOH sättigend. Alle drei aromatischen Produkte waren also vermehrt. Sechster Fall, Magenkarzinom: Stickstoffbilanz plus 2,34 g, pro die, Phenolausscheidung 65,86 mg, Indikan 19,56 mg, Oxysäuren 80,34 mg. Nur die Ausscheidung der Oxysäuren war vermehrt. Siebenter Fall, Mammakarzinom; die Stickstoffbilanz betrug pro die plus 0,39 g, Phenolausscheidung 53,65 mg, Indikan Spuren, Oxysäuren 42,42. In diesem Falle waren normale Werte für alle aromatischen Produkte vorhanden. Aus diesen Fällen geht eine Übereinstimmung der vermehrten Stickstoffausscheidung und der vermehrten Ausscheidung der aromatischen Körper hervor. Wir können also sagen, wo Krebskachexie ist, da sind auch die aromatischen Körper in ihrer Gesamtmenge vermehrt. Nun muss zugegeben werden, dass in den weitaus meisten Fällen von Krebskachexie es sich zu gleicher Zeit handelt um infectiöse Prozesse in den Krebsen. Doch trifft dies nicht zu für alle Fälle von Magen- oder Darmkrebs mit Kachexie. Wohl könnte man annehmen, dass die vermehrte Ausscheidung aromatischer Produkte sich nur findet in solchen Fällen, in denen der Krebs im Darmkanal durch einen geschwürigen Zerfall viel fäulnisfähiges Material liefert, doch war in den Fällen von Carcinoma ventriculi, welche mit Phenolmengen im Urin von über 100 mg, einhergingen, im Kot keine so erhebliche Stickstoffvermehrung nachzuweisen, dass man von einem Eintritt grosser Mengen Zerfallsmassen im Darmkanal sprechen könnte. In den Fällen von Scholz ist es auffallend, dass gerade diejenigen Fälle, bei denen Metastasen in der Leber vorhanden sind, eine sehr starke Indikanausscheidung zeigten. Man könnte also vermuten, dass die geschädigte Leber an der Indikanbildung beteiligt ist. Hier könnte man an eine von Strauss geäusserte Ansicht denken, dass es nicht sowohl immer die vermehrte Fäulnis zu sein braucht, die zur Indikanvermehrung führt, sondern vielmehr die verminderte Verbrennungsfähigkeit.

Versuche, welche ich (77) neuerdings nach dieser Richtung angestellt habe, zeigten mir, dass für einzelne aromatische Produkte, z. B. für Kresole (Lysol) eine weit grössere Verbrennungsfähigkeit vorhanden ist, als man bisher angenommen hat. Es wäre also nicht undenkbar, dass die bei allen Leberkrankheiten gefundene Vermehrung aromatischer Produkte im Harn auf solcher verminderten Verbrennungsfähigkeit beruht. — Kast hat früher behauptet, dass die verminderte Salzsäureproduktion eine vermehrte Bildung von aromatischen Substanzen im Darm zur Folge hat. Da nun Bials (76) Untersuchungen auf der Krebsstation in Berlin ergaben, dass auch Karzinomatöse, welche nicht an Magenkarzinom leiden, häufig eine verminderte Salzsäuresekretion haben, so könnte man daran denken, die vermehrte Bildung der aromatischen Substanzen auf die verminderte Salzsäureproduktion des Magens zu beziehen. Das ist aber sicherlich nicht richtig, denn in einem Falle von Magenkarzinom, in dem gerade die Salzsäure fehlte, konnte Lewin eine sehr geringe Menge aromatischer Substanzen nachweisen, während in einem anderen Falle von Uteruskrebs, der mit sehr reichlicher Ausscheidung von aromatischen Substanzen einherging, gerade eine genügende Menge Salzsäure im Magen nachgewiesen wurde. Lewin kommt also zu dem Ergebnis, Karzinomkranke mit negativer Stickstoffbilanz, das heisst mit Kachexie, zeigen eine weit stärkere Ausscheidung der aromatischen Substanzen im Harn als solche Karzinomkranke, die positive Stickstoffbilanz, also keine Kachexie haben.

6. Flüchtige Fettsäuren.

In ähnlicher Weise wie die Ausscheidung des Kochsalzes abhängig ist von der Aufnahme, finden wir dies bei der Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren. Der hungernde Mensch scheidet so gut wie keine flüchtigen Fettsäuren aus. Wir haben bei einer Hungernden pro die 2 bis 8 ccm $^1/_{10}$ Normallauge sättigend gefunden, während bei einem normal Ernährten der Wert ca. 50 bis 80 ccm beträgt. Nun sehen wir bei kachektischen Krebskranken, die hungern, meist weit grössere Werte als 2—8, auch wenn sie so gut wie keine Nahrung zu sich nehmen. So habe ich die Werte 25, 38 und 32 $^1/_{10}$ Normallauge sättigend bei drei verschiedenen fast völlig hungernden Krebskranken festgestellt. Die flüchtigen Fettsäuren, welche aus den Eiweisskörpern und Kohlenhydraten entstehen, bilden sich, wie es scheint, nur durch bakterielle Zersetzung. Wir dürften demnach die relative Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bei hungernden Krebskranken im Vergleich zu hungernden Gesunden auf eine vermehrte bakterielle Zersetzung beziehen, und so dürfte sich auch die Angabe von Rosenfeld erklären, welcher bei Magenkarzinom besonders hohe Werte von flüchtigen Fettsäuren fand. Wir sehen also eine prinzipielle Abweichung

des Stoffwechsels bei Krebskranken nicht im Vergleich zu anderen Kranken. Wir sehen auch bei ihnen die Kachexie bedingt durch diejenigen Faktoren, welche bei anderen Kranken zur Kachexie führen, d. h. durch ulzerative Prozesse mit Fäulnis.

7. Ausscheidung von Ammoniak und Aminosäuren.

Der Harn der Krebskranken ist charakterisiert durch eine gewaltige Zunahme der Extraktivstoffe, namentlich zeigt sich eine sehr hohe Ammoniakausfuhr. In 5 Fällen fand von Noorden (79) mehr als 10 % des gesamten Stickstoffs als Ammoniak. Es waren dies allerdings Fälle, in denen durch den Krebs der Magen alteriert war oder die Kranken infolge von sekundären Krankheiten stark heruntergekommen waren. Starke Inanition und bakterieller Eiweisszerfall führten z. B. zu einer erheblichen Zersetzung des Eiweisses und Ammoniakbildung. In anderen Fällen, wo die Krankheit weniger vorgeschritten war, war der Anteil des Ammoniaks am Gesamtstickstoff ein geringerer. Zu einem gleichen Ergebnis kam auch Setti. Setti (61) fand das Verhältnis des Harnstoffstickstoffs zum Gesamtstickstoff sehr wenig herabgesetzt, und zwar um so mehr, je schlechter das Allgemeinbefinden wurde. Er legt daher einen besonderen Wert auf das Verhältnis des Harnstoffstickstoffs und des Extraktivstickstoffs zum Gesamtstickstoff. Beide Verhältnisse gestalten sich so, dass das eine um so höher steigt, je tiefer das andere sinkt und umgekehrt und zwar sinkt das erstere um so mehr, je rascher die Krankheit zunimmt.

8. Albuminurie, Albumosurie etc.

Die von Friedrich Müller in 35 % aller Fälle, von von Noorden in 72 % gefundene Albuminurie bei Krebskranken dürfte sich wohl daher erklären, dass durch die sekundäre Intoxikation der ulzerierten Krebse eine Nierenerkrankung eintritt. Aus dieser Quelle stammt wohl auch die Albumosurie, die in vielen Fällen von Karzinom zu konstatieren ist und welche von Noorden besonders im exulzerierenden Krebs gefunden hat. Brieger (80) vermisste sie immer, sobald keine Resorption von Eiter, Jauche oder dergleichen statthatte. Allerdings lässt sich vielleicht auch die Ausscheidung von Albumosen dadurch erklären, dass bei der durch das Krebsferment verursachten Heterolyse Albumosen gebildet werden, welche dann in die Zirkulation geraten und als solche ausgeschieden werden.

9. Milchsäure etc.

Mitunter findet man im Harn der Krebskranken Milchsäure. So konstatierte von Noorden in einem Falle von Magenkrebs mit gewaltigen Metastasen in der Leber Milchsäure, ebenso in einem zweiten Falle von Uteruskrebs mit starker Kachexie, bei dem es zweifelhaft war, ob die Leber

gesund war, da die Kranke vor dem Tode das Spital verliess. von Noorden nimmt an, dass die Milchsäure vielleicht aus dem Sekret einer Geschwürsoberfläche stammt. Da nun Boas beim Magenkarzinom selbst bei ganz kleinem Karzinom Milchsäure im Magen gefunden hat, so könnte man annehmen, dass durch die Krebszelle selbst Milchsäure produziert wird und dass die Milchsäurebildung etwas für den Krebs pathognomonisches ist. Das kann ja auch möglich sein, wir sind aber nicht in der Lage, dies nachzuweisen, denn da der Organismus ein grosses Verbrennungsvermögen für Milchsäure hat, so kann die gebildete Milchsäure sich dem Nachweis im Harn entziehen, und es wird uns daher nicht wunder nehmen, wenn wir in den meisten Fällen von Krebs die Milchsäure im Harn vermissen. Da nun aber die Milchsäure hauptsächlich in der Leber oxydiert wird, so wird es der Leberkrebs in erster Linie sein, der mit einer Ausscheidung von Milchsäure einhergeht und wir sind berechtigt, bei dem Auftreten von Milchsäure im Harn an Metastasen in der Leber zu denken. In einer grossen Anzahl von Krebsfällen habe ich Skatolkarbonsäure im Harn nachweisen können. Ich fand sie in 5 Fällen von Magenkarzinom und in 2 Fällen von Darmkarzinom. Bei andern Magenerkrankungen habe ich sie bisher vermisst; allerdings fand ich sie einmal unter 4 Fällen von Darmtuberkulose.

Es ist oben der Ansicht von Jaksch Erwähnung geschehen, dass die β-Oxybuttersäure die Ursache der Krebskachexie und des Coma carcinomatosum abgeben soll. In der Regel fehlen diese Substanzen beim Krebskranken, nur im Endstadium des Karzinoms oder in solchen Fällen, wo die Inanition von vornherein im Vordergrund steht, finden wir fast konstant Azeton und Azetessigsäure. β-Oxybuttersäure fand G. Klemperer einige Male im Coma oder wenigstens kurz vor dem Coma. Da nun aber Azeton und Azetessigsäure auch sonst bei schweren Inanitionen im Organismus gefunden werden, z. B. bei Ulcus ventriculi, wo die Nahrungsaufnahme gestört ist, so dürfte wohl auch beim Krebs die Auffassung zu Recht bestehen, dass die Inanition mehr für die Bildung dieser Substanzen inbetracht kommt als das Vorhandensein der Krebszelle. Zucker fehlt im Harn der Krebskranken. Nur gelegentlich bei Krebs des Pankreas, Gehirns oder Rückenmarks kommt es zu einer Glykosurie. Die Diazoreaktion finden wir häufig bei ulzerierendem Krebs, gelegentlich auch bei Uteruskarzinom. Es scheint mir aber, als ob es sich auch in diesen Fällen nur handelt um solche Uteruskarzinome, die ulzeriert sind, nicht um die gewöhnlichen.

Wir finden also enorme Vermehrung der aromatischen Körper bei Magenkarzinom und Darmkrebs, Albumosurie und Diazoreaktion bei Ulzeration der Krebse, Milchsäureausscheidung bei Leberkrebs, Zucker bei Pankreaskrebs und Krebs in den nervösen Apparaten, starke Vermehrung

der Harnsäure im Verhältnis zur Gesamtstickstoffausscheidung bei Krebs in den nucleinreichen Organen Leber und Pankreas.

Betrachten wir nunmehr den Chemismus der Krebskrankheit, so ergibt sich, dass der Stoffwechsel des Krebskranken, soweit wir dies nach den bisher üblichen Methoden aus den Untersuchungen des Harns und des Kotes sehen, sich prinzipiell nicht unterscheidet von irgend einer schweren Stoffwechselerkrankung. Er ist abhängig von der Grösse der Nahrungsaufnahme, von den ulcerativen Prozessen in den Tumoren, von dem Ergriffensein eines für den Stoffwechsel wichtigen Organs. Befällt z. B. Krebs die Leber oder das Pankreas, so finden wir Störungen der Funktion dieser Organe. Für die Frage der Krebskachexie kommt das Vorhandensein eines heterolytischen Ferments insofern in Frage, als es bei einem weichen resp. zerfallenden Karzinom in die Zirkulation geraten und so die Quelle für einen vermehrten Eiweissabbau werden kann

Ob wir, wenn der Übertritt eines heterolytischen Ferments beim Krebskranken, wie wir supponieren, ein für die Frage der Kachexie in Betracht kommender Faktor ist, darin etwas Spezifisches für den Stoffwechsel der Krebskranken zu erblicken haben, das lässt sich heute noch nicht sagen. Es ist immerhin möglich, dass ein heterolytisches Ferment auch bei anderen Krankheiten eine Rolle spielt. Für die akute gelbe Leberatrophie konnten Bergell und ich (78) neuerdings das Fehlen eines heterolytischen Ferments in der Leber nachweisen. Sollte aber das heterolytische Ferment, welches wir beim Krebs finden, etwas für den Krebs Spezifisches sein, so würde es sich dabei nicht um ein Toxin handeln, wie ich oben ausgeführt habe, sondern um ein zelluläres Produkt.

Die Ursache der Malignität der Krebszelle haben wir zu suchen in einer chemischen Abartung, deren Existenz von mir zum erstenmal behauptet und im wesentlichen von mir, Bergell und Wolff, d. h. im Laboratorium des Berliner Krebsinstituts nachgewiesen wurde. Diese Abartung der Epithelzelle geht nicht mit einem Male vor sich, je mehr sich der Chemismus der zur Krebszelle gewordenen Epithelzelle verändert hat, desto maligner ist die Krebszelle. Die Abartung dokumentiert sich bisher ausser durch das Entstehen neuer Eiweisskörper, durch den Mehrgehalt an Albuminen, durch das Vorhandensein eines heterolytischen Ferments, durch verschiedenes Verhalten gegenüber den Verdauungsfermenten. Diese Erforschung des Chemismus der Krebszellen, denen sich auch die anderer Tumorzellen anzuschliessen hat, scheint mir eine lohnende die Kenntnis des Wesens vom Karzinom fördernde Aufgabe zu sein. Wir stehen hier erst am Anfang. Während wir seit 50 Jahren den Krebs histologisch bearbeiteten,

ist es noch nicht ein Jahrzehnt, dass man den chemischen Vorgängen in den Tumoren nachzuspüren begonnen hat. Auch EHRLICH hat in seinem klassischen Vortrag über den Mäusekrebs eine Störung des Chemismus der Zellen angenommen (Atrepsie). Wie sich die Dinge im einzelnen gestalten werden, lässt sich natürlich heute noch nichts sagen, aber soviel scheint mir sicher zu sein, dass der Krebs zu den zellulären Abartungen gerechnet werden muss, ähnlich wie die akute gelbe Leberatrophie, der Diabetes etc. Ob der Anstoss zu solcher zellulären Abartung gegeben wird durch einen Parasiten oder ob dieselbe sich durch chemische oder physikalische Reize eines Tages vollzieht, durch irgend eine Störung in dem sonst so wunderbar funktionierenden Zellenleben, das können chemische Untersuchungen nicht zu entscheiden wagen. In der chemischen Abteilung des Berliner pathologischen Instituts und des mit der I. medizinischen Klinik verbundenen Krebsinstituts sind diese Vorgänge, wie ich glaube, nicht ohne Erfolg für die Kenntnisse der Biologie des Krebses studiert worden und wir werden sicherlich noch manche schöne Tatsache auffinden, wenn wir die Ergebnisse der reinen chemischen Forschung und Technik bei der Erforschung der Krebskrankheit anwenden.

Literaturverzeichnis.

1. Orth, Berl. klin. Wochenschr. 1905, No. 11 u. 12.
2. Freund, Zeitschr. für Krebsforsch. 3.
3. Czerny, Medizinische Klinik 1905.
4. Ribbert, Die Entstehung des Karzinoms. Bonn 1905.
5. v. Hauseman, Berl. klin. Wochenschr. 1905, 313 u. 361.
6. Lubarsch, zitiert nach Benda, Medizinische Klinik 1905, 2. April.
7. v. Leyden, Zeitschrift für Krebsforschung 1; Berl. klin. Wochenschr. 1905, 345.
8. Riess, Zeitschr. f. klin. Med. 7. Suppl.
9. Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 7, 235.
10. Oppenheim, Charité Annalen 1888.
11. G. Klemperer, Berl. klin. Wochenschr. 1889, No. 40.
12. Fritz Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. 33, 563.
13. Max Mosse, Fortschritte der Medizin 1898.
14. Griffits, Compt. rend. 118, 1350.
15. Castelli, Riforma med. 1896, No. 213.
16. Kulneff, Berl. klin. Wochenschr. 1891, No. 44.
17. Adamkiewicz, Kongress für innere Medizin 1893.
18. v. Jacksch, Verhandlungen des 2. Kongresses für innere Medizin.
19. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
20. Senator, Charité Annalen 1887 u. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
21. F. Blumenthal, Festschrift für E. Salkowski, 1904. Hirschwald, Berlin.
22. Braunstein, Zeitschrift für Krebsforschung 1, 199.
23. Friedrich Müller, Zeitschr. f. klin. Med. 16, 496. 1889.
24. G. Klemperer, Charité Annalen 16, 138. 1891.
25. Benjamin, Berl. klin. Wochenschr. 1897.
26. Moraczewski, Virchows Archiv 139, 385 (1895) u. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 384.
27. Gertig, Dissertation. Berlin 1890.
28. Petry, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 2, 94.
29. Martin Jacoby, ebenda 4.
30. Umber, Kongress für innere Medizin. Diskussion 225. 1905.
31. J. Schütz, Centralbl. f. innere Med. 23, 1161.
32. F. Blumenthal u. H. Wolff, Medizinische Klinik 1905.
33. C. Neuberg, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
34. Neuberg u. Milchner, Festnummer für E. Salkowski. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
35. Braunstein, Zeitschr. f. klin. Med. 51, 359.
36. Umber, Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 28.
37. Baer u. Eppinger, Kongress für innere Medizin 1905, 221.
38. Fritz Meyer, Zeitschr. für Krebsforschung 2.
39. Neuberg, Arbeiten aus dem pathol. Institut zu Berlin 1906. Hirschwald, Berlin.
40. Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenschr. 1904, 704.
41. H. Wolff, Zeitschrift für Krebsforschung 2, 265.

42. H. Wolff, Zeitschrift für Krebsforschung 3, 95.
43. Joachim, Pflügers Archiv 93, 558.
44. Bergell u. Dörpinghaus, Deutsche med. Wochenschr. 1905, No. 36.
45. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie 43.
46. Blumenthal u. Wolff, Medizinische Klinik 1905; H. Wolf, Beiträge zur chem. Physiol. etc. (Hofmeister) 4 u. 5.
47. Vogel, Zeitschr. f. rat. Med. Neue Folge 41854, 302.
48. Jaccond, Semaine médicale, 4. Mai 1887.
49. Gluzinski, Berl. klin. Wochenschr. 1887, 965.
50. Sticker u. Hübner, Zeitschr. f. klin. Med. 12, 114.
51. Friedrich Müller, Zeitschr. f. klin. Med. 16, 496.
52. Schöpp, Dissert. Leipzig 1897.
53. Bohne, Fortschr. d. Med. 1897.
54. Fr. Müller, Naturforscherversammlung in Meran 1905.
55. Cario, Dissert. Göttingen 1888; Stroh, Dissert. Giessen 1888.
56. Röhmann, zit. bei F. Blumenthal, Pathologie des Harns.
57. Beneke, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1874, 61.
58. Laudenheimer, Zeitschr. f. klin. Med. 21, 513.
59. Robin, zit. bei Lewin, Verh. d. Ver. f. innere Med. Berlin Jahrg. XXIV, 1905, 354.
60. C. Lewin, ebenda 354.
61. Setti, Rivesta venet. di Sciense med. to XVI, 31.
62. G. Hoppe-Seyler, Virchows Arch. 124, 1891, No. 30.
63. Katz, Wiener klin. Wochenschr. 1891, No. 28.
64. Grimm, Virchows Arch. 132 (1893), 246.
65. D. Gerhardt, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Icterus, Berlin 1889; Zeitschr. f. klin. Med. 32. 1897.
66. Jaffé, Deutsche Klinik von E. v. Leyden u. F. Klemperer 1.
67. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie 38.
68. C. Lewin, Hofmeisters Beiträge 1, 472.
69. Rosenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903, No. 13 u. Hofmeisters Beiträge 5, 83.
70. Ferd. Blumenthal u. Rosenfeld, Charité Annalen 27.
71. Scholz, Inaug.-Dissert. Königsberg 1903.
72. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie 2; Zeitschr. f. klin. Med. 3.
73. F. Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1905.
74. Fr. Müller, Mitteilungen aus der Würzburger Klinik 2. 1886.
75. Tuczeck, Archiv f. Psych. 7, Heft 3.
76. Bial, zitiert bei C. Lewin, Festschrift für E. Salkowski.
77. F. Blumenthal, Biochem. Zeitschr. 1906.
78. Bergell u. Blumenthal, Charité Annalen 30.
79. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels.
80. O. Brieger, zit. nach F. Blumenthal, Pathologie des Harns. S. 356.
81. Ehrlich, Zeitschr. f. Fortbildungswesen, 1 April 1906.

